Aus dem Tropen-Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Ludolph Fischer

Die tierexperimentelle Amoebenruhr und ihre Bedeutung für die Erforschung der Amoebiasis des Menschen

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Axel Rüter
aus Breslau

1963

7630

Aus dem Tropen-Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L.Fischer

Die tierexperimentelle Amoebenruhr und ihre Bedeutung für die Erforschung der Amoebiasis des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Axel R ü t e r
aus Breslau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

D e k a n : Professor Dr. Dr. E. F r ö h l i c h

Berichterstatter: Professor Dr. L. F i s c h e r

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Problemstellung	1
II	Infektionsmethoden	4
	1) Infektionsmaterial	4
	2) Eignung verschiedener Versuchstiere	5
	3) Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von der Infektion durch Cysten oder vegetative Formen	10
	4) Natürliche Amoeben-Infektionen der Versuchstiere	11
III	Pathologie	13
	1) Der Invasionsmechanismus	13
	2) Histopathologie	17
	3) Abweichende Krankheitsbilder bei bestimmten Versuchstieren	21
	4) Metastasierung	25
IV	Einflüsse des Milieus	30
	1) Einfluß der begleiteitenden Bakterienflora	30
	2) Einfluß des Haltens auf Kultur	37
	3) Diät-Einflüsse	39
V	Reaktionen des Wirts	44
	1) Veränderungen des Blutes	44
	2) Auswirkungen auf den Gesamtorganismus	47
VI	Pathogenitätsunterschiede	49
	1) Pathogenität verschiedener Amoebenstämme	49
	2) Pathogenitätsindex	50
VII	Chemotherapie	52
	1) Bewertung des Therapieerfolges	52
	2) Eignung bestimmter Versuchstiere	53
	3) Erfolge verschiedener Chemotherapeutica	55
VIII	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	57
IX	Literaturverzeichnis	66

M E I N E N E L T E R N

Problemstellung

KARTULIS entdeckte 1885, daß die Ruhramoebe des Menschen, Entamoeba histolytica, auch für Hunde und Katzen pathogen ist. Daraus ergab sich die Möglichkeit, die menschliche Amoebiasis im Modellversuch am Tier zu erforschen. Zwar berichtete LÖSCH bereits 1875, daß Stuhl an Ruhr erkrankter Patienten für Hunde infektiös sei, doch hatte er die primäre Rolle der von ihm in solchen Stühlen gefundenen Amoeben nicht erkannt, sondern ihnen nur eine eventuell die Ausheilung verzögernde Wirkung zugeschrieben.

Seitdem ist in einer Vielzahl von Tierexperimenten versucht worden, Probleme der menschlichen Amoebiasis zu klären, wobei besonders folgende Fragen im Vordergrund stehen :

1) Welche pathologischen Veränderungen sind mit der Amoebenruhr verbunden und wodurch werden sie verursacht ?
2) Welchen Einfluß hat das Milieu auf den Infektionsverlauf ?
3) Wie reagiert der Gesamtorganismus des Wirts auf die Infektion ?
4) Wie lassen sich nichtpathogene Amoebenstämme sicher von pathogenen Stämmen unterscheiden ?
5) Welche Chemotherapeutica sind in vivo gegen die Ruhramoebe wirdsam ?

Die Erforschung der P a t h o g e n e s e u n d P a t h o l o g i e der Amoebenruhr beinhaltet vier Fragenkomplexe, die trotz ihrer häufigen Überschneidung gesondert zu klären sind, nämlich :

a) Führt jede erfolgreiche Infektion mit E. histolytica automatisch zum Gewebsbefall ?
b) Wie geht der Gewebsbefall vonstatten ?
c) Welche histopathologischen Veränderungen erzeugt oder verursacht die Amoebe im einmal befallenen Gewebe ?
d) Auf welchen Wegen und unter welchen Bedingungen kommt es zur Metastasierung der amoebenbedingten Abscesse ?

Die Frage des M i l i e u e i n f l u s s e s auf den Infektionsverlauf wird sich natürlich in erster Linie mit den Auswirkungen des Milieus des Empfängers der Infektion beschäftigen, als da sind :

a) Bedeutung der Darmbakterienflora,
b) Auswirkung verschiedener Diätformen,
c) Bedeutung der allgemeinen Disposition des Wirts .

Ein nicht zu vernachlässigender Einfluß auf den späteren Infektionsverlauf ergibt sich jedoch auch aus dem Milieu des Spenders des Infektionsmaterials, im Besonderen aus

a) der Bakterienflora und Lokalisation des amoebenbedingten Abscesses

und - sofern die Amoeben nicht direkt von Mensch zu Tier bzw. Tier zu Tier übertragen wurden -

b) der Zusammensetzung des zur Konservierung und späteren Überimpfung verwandten Kulturmediums.

Die Frage nach den R e a k t i o n e n d e s G e s a m t - o r g a n i s m u s beschäftigt sich nicht mit den Reaktionen des befallenen Gewebes selbst, da diese zu sehr das Gesamtbild der histopathologischen Veränderungen mitbestimmen und daher dort zu besprechen sind. Vielmehr befaßt sie sich mit den reaktiven Veränderungen nichtbefallener Organsysteme unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen

a) an Leber, Milz und Niere und
b) an den zelligen Bestandteilen und den Serumreaktionen des Blutes.

Die genaue T r e n n u n g p a t h o g e n e r u n d n i c h t p a t h o g e n e r A m o e b e n s t ä m m e ist für die Entscheidung von Bedeutung, inwieweit symptomfreie Amoebenausscheider isoliert und behandelt werden müssen, da die bei ihnen s t u m m e n Amoeben bei anderen Individuen eine klinisch manifeste Infektion verursachen könnten. So ist das Problem hier vor allem die sichere Trennung dauernd nichtpathogener Amoeben von pathogenen Amoeben in einer apathogenen Phase.

Die Versuche mit C h e m o t h e r a p e u t i c a im Tierexperiment beschränken sich bei der Amoebiasis vor allem auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Toxicität von Drogen, die sich in vitro bereits als erfolgreich erwiesen haben.

Grundbedingung jeder experimentellen Forschung ist selbstverständlich die erfolgreiche Infektion des Versuchstieres. Da jedoch ein- und dieselbe Inoculationstechnik nicht bei allen Tierarten gleich erfolgreich ist, andererseits aber verschiedene Infektionsmethoden bei ein- und derselben Tierart zu unterschiedlichen Infektionsverläufen führen können, müssen die verschiedenen Infektionsmethoden und ihre Bedeutung für die einzelnen Tierarten an erster Stelle abgehandelt werden.

Infektionsmethoden

Die Vielzahl der seit Lösch's ersten Übertragungsversuchen angewandten Infektionsmethoden läßt sich letztlich in drei Grundtechniken einteilen :

a) die unblutige, dem natürlichen Infektionsmodus entsprechende orale Applikation des infektiösen Materials,
b) die unblutige rectale Applikation,
c) die blutige Applikationsart, bei der die Ruhramoeben durch Laparatomie und/oder durch Injektion an jede beliebige Stelle des Versuchstieres gebracht werden können.

1) Infektionsmaterial

Welche Infektionstechnik im Einzelfalle anzuwenden ist, wird nicht allein durch die Tierart und das Ziel des Versuches bestimmt, sondern auch durch das zur Verfügung stehende Infektionsmaterial. Dies insofern, als die natürliche Verbreitung der Ruhramoebe nur mittels ihrer vierkernigen Cystenform möglich ist. Werden solche Cysten von einem geeigneten Wirt aufgenommen, entwickeln sich aus ihnen im Verdauungstrakt vegetative Formen, die unter Umständen zum Befall der Darmwand befähigt sind. Diesen natürlichen Verhältnissen muß bei der experimentellen Infektion Rechnung getragen werden. Denn QUINKE und ROOS (1893) wiesen experimentell nach, daß die orale Applikation von vegetativen Stadien der Amoebe nie eine Infektion bewirkte, und andererseits führten SCHWARTZWELDER's Infektionsversuche (1939), bei denen er Cysten ins Ileum, Cäcum und Colon brachte, nie zum Auftreten von vegetativen Formen. Allerdings kann man mit vegetativen Formen erfolgreich oral infizieren, wenn man diese vor der Verfütterung in Gelatinekapseln verpackt. (LARSCH 1952). Grundsätzlich werden jedoch zu oralen Infektionsversuchen Cysten, zur direkten Inoculation in den Darm oder andere Organe vegetative Stadien verwandt.

2) Eignung verschiedener Versuchstiere

Beim H u n d lassen sich beide unblutigen Verfahren (orale Verfütterung von Cysten, rectale Inoculation von vegetativen Formen) mit gleich gutem Erfolg anwenden. (LÖSCH 1875, KARTULIS 1887, HARRIS 1901, FAUST und KAGY 1934, SCHWARTZWELDER 1939, LEITMAN 1945, LARSCH 1952) Ein sichereres Angehen der rectalen Inoculation erzielt man, wenn man das Inoculum mit Hilfe einer 15 cm langen Pipette hoch in das Colon hinaufbringt. (FAUST 1932)

Nur wenige Forscher benutzten beim Hund die blutige Methode zur Infektion des Darms. (HARRIS 1900-01, FAUST und KAGY 1934, SCHWARTZWELDER 1939). Sie scheint gegenüber der unblutigen Methode keine Vorteile zu bringen.

Bei K a t z e n sind orale Infektionsversuche, selbst bei diätätischen Hilfsmaßnahmen, höchstens zu 50% erfolgreich und wurden auch nur selten durchgeführt. (LEITMAN 1945, SHI LU CHANG 1945). Ein weiteres Handicap der oralen Infektion bei Katzen beruht darauf, daß es bei diesem Tier auf Grund einer besonders fulminanten Reaktion auf eine Infektion mit E.histolytica nie zur Cystenbildung im Darm kommt. Daher wäre eine orale Infizierung nur beim ersten Tier einer Passagenreihe möglich.

SELLARDS und THEILER (1924) versuchten alleinigen Befall des Dünndarms zu erzeugen, indem sie Katzen mit künstlich [illegible] Ileocöcal-Klappe mit Cysten fütterten, doch erwiesen sich diese Versuche als erfolglos.

Die meisten Forscher wandten bei Katzenexperimenten die rectale Inoculation an, wie sie KARTULIS bei seinen ersten Versuchen angab.

KOVAC (1892) und später vor allem REES (1929) und KESSEL (1928) berichten von erfolgreichen Infektionen, bei denen sie die Amoeben durch Laparatomie ins Cöcum brachten. Als Inoculum reichen hierbei 3ml Kultursediment (BAKACS und JANKO' 1960)

Bei allen Versuchen zeigte sich, daß junge Kätzchen wesentlich anfälliger sind als erwachsene Tiere. Dabei ergaben sich für junge Tiere zwischen Entwöhnung und 700 g Körpergewicht erfolgreiche Infektionsquoten von durchschnittlich 50- 75 %.

SHI LU CHANG (1945) gelang es, die Infektionsrate weiter zu erhöhen, indem er Kätzchen den Anus ligierte oder verstopfte. Seine Ergebnisse zeigen, daß die Ligatur wesentlich wirksamer ist als das bloße Verstopfen. Wahrscheinlich liegt das an der mit der Ligatur verbundenen Traumatisation der Darmwand, die den Amoeben das Eindringen erleichtert.

Die ersten experimentellen Amoebeninfektionen von A f f e n beschrieb RATCLIFF 1931 bei südamerikanischen Wollaffen der Gattungen Ateles und Lagothrix (Affen der neuen Welt), die er mit symptomfreien, Amoeben ausscheidenden Affen der alten Welt (Schmalnasen) zusammengesperrt hatte, und die er dadurch "natürlich" infizierte. HEGENER, JOHNSON und STABLER (1932) verglichen die Krankheitsverläufe nach oraler bzw. rectaler Infection. Dabei resultierte die rectale Applikation von vegetativen Formen immer in einem wesentlich fulminanteren Verlauf der Infektion als die orale Gabe von Cysten.

MILLER (1952), der erfolgreich mit Hilfe einer Magensonde infizierte, machte die später von vielen anderen Seiten bestätigte Beobachtung, daß die menschliche Ruhramoebe für Affen der Neuen Welt p a t h o g e n ist, während sie sich gegenüber Affen der Alten Welt als relativ h a r m l o s erweist, d.h. fast ausschließlich als Kommensale im Darmlumen lebt.

Nachdem K a n i n c h e n für lange Zeit resistent gegen E.histolytica gegolten hatten (KARTULIS 1886, HLAVA 1887, DALE und DOBELL 1917, CHATTON 1917), gelang es HUBER (1909), diese Tiere erfolgreich oral zu infizieren.

Über rectale Infektionsversuche finden sich in der Literatur keine Hinweise.

Die meisten Autoren (LUTTERMOSER et.al. 1952, ROGOVA 1956, HUNNINEN und BOONE 1957, FUKUHARA 1960) infizierten die Kaninchen nach Laparatomie intracäcal oder mit Hilfe der von SVANDIZE (1954) angegebenen Cäcal-Fistel in zwei Varianten :

Bei der ersten Variante wird der distale Teil des Cäcums vom Rest des Darmtrakts isoliert. Man incidiert die Bauchwand, verlagert das Cäcum vor und ligiert es zweimal mit Tabaksbeutelnähten. Darauf durchtrennt man den Darm zwischen den beiden Ligaturen und bindet durch die distale Ligatur das eine Ende einer Metallkanüle in das isolierte Cäcumstück ein. Schließlich werden beide Cäcumteile wieder zurück verlagert, das andere Ende der Metallkanüle durch den Laparatomieschnitt nach außen geführt und beim Vernähen der Wunde mitfixiert. So erhält man eine dauernde Darmfistel, die frei von Faekalien ist.

Die zweite Variante dient dem leichteren Zugang zum gesamten Darmlumen. Hier legt man nach Vorverlagerung des Cäcums durch einen Bauchwandschnitt eine doppelte Tabaksbeutelnaht durch die Serosa, incidiert an dieser Stelle die Darmwand, schiebt durch die Incision das eine Ende einer Metallkanüle in das Darmlumen und fixiert dieses durch Zuziehen beider Nähte. Das andere Ende der Kanüle befestigt man bei der Naht der Bauchwand an derselben.

Im Durchschnitt überleben 90 % der Kaninchen diese Operation und sind nach 10 Tagen soweit wieder hergestellt, daß man mit den Versuchen beginnen kann. Zur Infektion reichen dann 5000 bis 6000 vegetative Formen. (LUTTERMOSER et.al. 1952)

Diese Fisteln bieten den großen Vorteil, daß man den Infektionsverlauf durch Schleimhautbiopsien (1. Variante) und Stuhlproben (2. Variante) ziemlich genau verfolgen kann, ohne auf die klinischen Erscheinungen angewiesen zu sein oder die Tiere gleich zur Autopsie töten zu müssen.

Auch M e e r s c h w e i n c h e n erschienen zuerst gegen experimentelle Infektionen mit der menschlichen Ruhramoebe weitgehend resistent (KARTULIS 1886, HLAVA 1887, KRUSE und PASQUALE 1894, WAGENER und THOMSON 1924).

Dann gelangen jedoch BAETJER und SELLARDS (1914) die ersten erfolgreichen Infektionen, indem sie den Meerschweinchen amoebenhaltiges Stuhlmaterial rectal inoculierten.

Auch orale Infektionen mit Cysten sind möglich (CHATTON 1917).

Das sicherste Angehen der Infektion bekommt man bei diesem Tier aber durch intracäcale Inoculation. (TAYLOR und GREENBERG 1952, CARRERA, SADUN und FAUST 1952, PHILLIPS und BARTGIS 1954, PHILLIPS et.al. 1955, ROGOVA 1956, FUKUHARA 1960).

CHAUDHURI, SAHA, und ROY (1960) berichten von sehr erfolgreichen Versuchen mit Hilfe einer Modifikation der Svandize-Fistel. Die Modifikation besteht darin, daß die Metallkanüle am einen Ende eine Lochscheibe, am anderen Ende der Kanüle einen Deckel und in der Mitte einen Dichtungsring mit Stellschraube trägt. Das Ende mit der Lochscheibe wird in das Cäcum eingeführt, wobei diese Autoren die Tabaksbeutelnaht durch die Muskularis legen. Dann wird die Laparatomiewunde vernäht, das herausragende Ende des Tubus mit Hilfe des Dichtungsringes und der Stellschraube auf der Bauchwand fixiert und das äußere Ende mit dem Deckel verschlossen, um das Entweichen von Darminhalt zu verhindertn. Am 6. Tag können die Hautnähte entfernt, am 10. Tag mit den Versuchen begonnen werden.
Zur intracäcalen Infektion der Meerschweinchen genügen 100 000 vegetative Formen von E.histolytica. (BOCK und MUDROW-REICHENOW 1955)

Bei allen Versuchen zeigte sich, daß junge, gerade entwöhnte und bis zu 20 Tagen alte Tiere, die dann maximal 250 g wiegen, am anfälligsten für eine Amoebeninfektion sind. (COATNEY 1949, TAYLOR und GREENBERG 1952)

Nach erfolglosen Versuchen anderer Forscher (WERNER 1908, WENYON und O'CONNOR 1917, CHATTON 1917) gelang es KESSEL, (1923) M ä u s e oral erfolgreich zu infizieren. Wiederum erwiesen sich junge Tiere als wesentlich anfälliger als erwachsene.

Erfolgreiche intracäcale Infektionen berichtet PRUSS (1960). Über rectale Infektionsversuche finden sich in der Literatur keine Hinweise.

Erfolgreicher waren die Übertragungsversuche der Amoebenruhr. auf R a t t e n . Nach anfänglichen Misserfolgen (WERNER

1908, WENYON und O'CONNOR 1917, CHATTON 1917, DALE und DOBELL 1917, BRUG 1919, WAGENER und THOMSON 1924, REGENDANZ 1929) konnte KESSEL (1923) bei seinen Versuchen mit Mäusen auch Ratten durch Verfütterung von Cysten infizieren.

CHANG (1945) berichtet von 100 %igen Erfolgen nach oraler Applikation und 85 %igen Erfolgen nach rectaler Inoculation des Infektionsmaterials.

Zwar gelang es ATCHELY (1936), nur 13% der Tiere oral zu infizieren, doch kann diese geringe Quote wohl als Ausnahme betrachtet werden, da neuere Arbeiten die guten Erfolge der oralen Infektion bei Ratten bestätigen. (YANAI 1951, ISCHII 1952, OKAMOTO 1953, ROY 1961)

Von gleichbleibend hohen Erfolgsquoten durch intracäcale Inoculation nach Laparatomie berichtet JONES (1946). Er infizierte 20 - 30 g schwere Ratten mit Amoeben aus erkrankten Kätzchen oder mit Mixturen aus Amoebenkulturen und 5 %igem Muzin. Zur Infektion genügen 0,2 ccm dieses Materials, von dem 1 ccm ungefähr 1 Million Amoeben enthält. Diese Methode, kurz Infektion nach JONES genannt, wurde später von fast allen Forschern zur experimentellen Infektion von Ratten verwandt.

ISCHII (1952) versuchte, die Infektionsrate durch Obstipation bzw. Diarrhoen weiter zu steigern. Zur Obstipation ligierte er den Ratten den Anus, Diarrhoen erzielte er durch Zugaben von $MgSO_4$ zur Nahrung. Nur 9 % der Tiere mit Diarrhoen ließen sich erfolgreich infizieren (dagegen 35 % der Kontrolltiere). Bei obstipierten Tieren brachte eine orale Infektion keine anderen Ergebnisse als bei Kontrolltieren. Nach rectaler Inoculation fanden sich jedoch wesentlich häufiger Infektionen und Ulcerationen als bei den Tieren des Kontrollversuches ohne Anusligatur. (42 % gegenüber 20 %).

Alle oben aufgeführten Tierarten wurden auch zu Untersuchungen über amoebenbedingte L e b e r a b s c e s s e herangezogen. Um nicht auf zufällige Metastasierung von

Darminfektionen angewiesen zu sein, injiziert man den Versuchstieren das amoebenhaltige Infektionsmaterial in die Vena porta oder direkt in die Leber. Nach letzterer Methode ist die Erfolgsquote regelmäßig wesentlich höher als nach Injektion in die Vena porta.
Untersuchungen über die Leberamoebiasis lassen sich besonders an H a m s t e r n sehr gut durchführen, da die Leber dieser Tiere ungewöhnlich anfällig für eine Infektion mit E.histolytica zu sein scheint. (THOMSON und REINERTSON 1951, NEAL und VINCENT 1956, DE CARNERI 1958, BALSAM und SHAFFER 1958, WILLIAMS 1959)

Eine neue Methode, um bei Goldhamstern Leberabscesse durch E.histolytica zu erzeugen, veröffentlichten JARUMILINTA und MAEGRAITH (1962). Sie installierten 0,02 - 0,05 ml Inoculum mit ungefähr 10 - 25 tausend vegetativen Formen direkt in die freie Bauchhöhle junger Hamster von 35 - 55 g Gewicht. Je nach Art des verwandten Amoebenstammes resultierte dieses Vorgehen in Leberabscessen bei 85 - 100 % der Versuchstiere. Die Tiere erkrankten so schwer, daß 95 - 100 % in den ersten 14 Tagen ad exitum kamen. Dabei ließen sich in anderen Organen so gut wie nie Amoeben nachweisen.

Inwieweit diese Infektionstechnik mit gleichem Erfolg auch bei anderen Tieren anwendbar ist, ist noch nicht geklärt. Bei Versuchen derselben Autoren an Meerschweinchen war sie jedoch völlig erfolglos. (JARUMILINTA und MAEGRAITH 1962)

3) Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von der Infektion durch Cysten oder vegetative Formen.

Unterschiede zwischen den Krankheitsverläufen nach Infektion durch C y s t e n einerseits und v e g e t a t i v e Formen andererseits sind nur bei Meerschweinchen und Affen genau beschrieben. Bei den Versuchen mit Meerschweinchen (KRUPP und FAUST 1959) brachte die Cystenverfütterung in 19,5 % der Fälle erfolgreiche Infektionen, wobei 3 % der Tiere Ulcerationen der Darmwand aufwiesen, gegenüber 62 % erfolgreicher Versuche bei Inoculation von vegetativen Formen, mit Darmulcerationen bei 52 % der Tiere. Und HEGENER,

JOHNSON und STABLER (1932) beschreiben beim Affen wesentlich fulminantere Infektionsverläufe nach Inoculation von vegetativen Formen als nach Cystenverfütterung.
Die Gründe dieser Erscheinung sind nicht klar, da zumindest beim Hund spätestens 5 Stunden nach Verfütterung von Cysten Excystierung und damit das Auftreten von vegetativen Formen zu beobachten ist. (SCHWARTZWELDER 1939)

4) Natürliche Amoeben-Infektionen der Versuchstiere.

Bei der Auswertung aller tierexperimentellen Ergebnisse der Amoebenruhrforschung ist die mögliche praeexperimentelle Durchseuchung der Labortiere mit Amoeben zu beachten, die manche Versuchsergebnisse merklich beeinträchtigen kann. So unterliegt z.B. der Hund einer natürlichen Infektion mit einer Amoebe, die sich in Morphologie und in Kultur von der menschlichen E.histolytica nicht unterscheiden läßt. (KARTULIS 1904, DARLING 1913, WARE 1916, FISCHER 1918, BAUCHE und MOTAIS 1920, FAUST 1931, BOYD 1931). Auch bei Affen wurden häufig spontane Amoebiasen beobachtet. (MUSGRAVE und CLEGG 1904, CASTELLANI 1908, MACFIE 1915, EICHHORN und GALLAGHER 1916, BOND et. al. 1946, MUDROW-REICHENOW 1956)

Da es bei Katzen nie zur Bildung von Cysten, d.h. der Verbreitungsform der Amoebe kommt, kommt dieses Tier als natürlicher Wirt wohl nicht in Frage. Anders ist das bei den Labor-Nagern. Die dort schon bei sehr jugendlichen Tieren vorkommende E.muris wirkt sich recht störend auf experimentelle Arbeiten mit E.histolytica unter anderem dadurch aus, daß sich beide im Nativ-Präparat nicht von einander unterscheiden lassen. (FULTON und JOYNER 1948, SCHNEIDER und MONTEZIN 1948, GOODWIN et,al. 1948, NEAL 1 1949, 1950, MUDROW-REICHENOW 1956). DENNIS et.al. fanden, daß alle über 75 g schweren Hamster mit Amoeben durchseucht sind, während die Untersuchungen MUDROW - REICHENOW's an demselben Tier eine wesentlich geringere Befallsrate nachwiesen. Untersuchungen derselben Autorin an Meerschweinchen, Mäusen und Ratten zeigten, daß ein

erheblicher Teil dieser Tiere mit Amoeben infiziert ist, wobei die Befallsrate mit dem Alter zunimmt. STECK (1961) konnte auch bei Eidechsen und Schnecken spontanen Befall durch E.invadens mit pathologischen Veränderungen in Colon und Leber nachweisen.
Alle Versuche, Labortiere durch Chemotherapeutica amoebenfrei zu bekommen, brachten keine voll befriedigenden Erfolge. (LARSH und CHATTEE 1948, NEAL 1949)
Sicher amoebenfreie Tiere erhält man nur durch Schnittentbindung und isolierte Aufzucht (KESSEL 1923)

Pathologie

Die genaue autoptische Erforschung der makroskopischen und mikroskopischen Pathologie der Amoebiasis ist immer durch die Schwierigkeit beeinträchtigt, postmortale Veränderungen sicher von intravitalen pathologischen Prozessen, die durch den Amoebenfall hervorgerufen werden, zu trennen. So beruhen die heute als sicher falsch angesehenen Ergebnisse einiger früherer Forscher z.T. darauf, daß Parasiten, bzw. als Parasiten angesehene Zellen falsch identifiziert wurden. (So kam es zu den häufigen Fällen von Urogenital-"Amoebiasis" in Ägypten und Südamerika, und zu den Ergebnissen KOFOID's et.al. (1922), bei denen man Makrophagen und Leukozyten als Amoeben angesehen hatte). Zum größeren Teil beruhen diese Fehlschlüsse aber eben auf der versehentlichen Miteinbeziehung postmortaler Gewebsveränderungen in das Bild der intravitalen Amoebiasis. Nur durch sofortige postmortale Fixation des Autopsiematerials ist es möglich, hier genaue Grenzen zu ziehen. Aber eben diese Bedingung läßt sich bei menschlichem Untersuchungsmaterial kaum erfüllen. So ergibt sich hier ein bedeutungsvolles Forschungsgebiet der Tierexperimente.

1) Der Invasionsmechanismus

Als erstes interessiert die Frage, wann, wo und wie dringt die Ruhramoebe in die Darmwand ein, d.h. die Frage nach dem Invasionsmechanismus. Die Klärung dieses Problems ist weitgehend auf Tierversuche angewiesen. Denn selbst wenn es einmal gelingt, menschliches Gewebsmaterial so schnell zu fixieren, daß postmortale Veränderungen kaum ins Gewicht fallen (z.B. während einer Operation), so ist höchstens die Zeitspanne bekannt, seit der die Krankheit klinisch manifest ist, und nicht das Alter der Infektion oder der Darmwandläsionen an sich. Diese Zeiträume stimmen aber wohl nur sehr selten überein, da sich gezeigt hat, daß Menschen und Tiere mit großen amoebenbedingten Ulcerationen der Darmschleimhaut völlig symptomfrei sein können. (COUNCILMAN und LAFLEUR 1891, CRAIG 1905, BARLETT 1917, KESSEL 1928, HIYEDA 1930, HEGENER 1932, JOHNSON 1941, FAUST 1941).

HEGENER (1932) instillierte vegetative Formen in das Rectum eines Brüllaffen und konnte nach 48 Stunden autoptisch völlig entwickelte Ulcera nachweisen. SCHWARTZWELDER (1939) und ebenso FAUST (1941) entdeckten bei Hundeversuchen 24 Stunden nach oraler Infizierung mit Cysten beginnenden Gewebsbefall. REES (1929) sah bei Katzen nach intracäcaler Inoculation vor 48 Stunden keinerlei Läsionen, nach 90 Stunden aber oft schwere Ulcerationen. Diese regelmäßig beobachteten kurzen Zeiträume von 24 bis 90 Stunden legen die Vermutung nahe, daß E.histolytica die Epithelschranke durchbrechen kann, ohne auf zufällige Oberflächenverletzungen angewiesen zu sein. Denn es ist unwahrscheinlich, daß bei so vielen Versuchstieren dauernd irgendwelche Epithelläsionen bestehen. Darüber hinaus müßte, wenn diese doch grundlegende Bedeutung hätten, der Befall des Rectums am ausgeprägtesten sein, da dort die Stuhlmassen am härtesten sind. Zahlreiche Untersuchungen haben aber erwiesen, daß der am meisten befallene Darmabschnitt das Cäcum ist, in dem die Stühle ja noch weich und damit die Traumatisationschancen viel geringere sind.

Die Amoebe muß also fähig sein, das intakte Darmepithel allein von s i c h a u s zu durchbrechen. Bei der Frage nach dem " W I E " entwickelten sich bald zwei verschiedene Ansichten.

SCHAUDINN (1903) beobachtete, daß E.histolytica mit Hilfe von Pseudopodien das Epithel in den Zellzwischenräumen durchdringt. Diese Theorie der " m e c h a n i s c h e n P e n e t r a t i o n " wurde auch von REES (1929) und MUSGRAVE (1931) unterstützt. Auch ROOT (1916) hielt die mechanische Penetration für wahrscheinlich, allerdings erst nach mechanischer Zerstörung der Epithelzellen, da er in frei lebenden Amoebenkulturen beobachtet hatte, daß Amoeben Paramaecien in zwei Teile zerschneiden können. Ebenso schlossen HEGENER et.al. (1932) aus sorgfältigen Untersuchungen am Spider-Affen, daß die Amoebe die Zellen mechanisch auseinander drängt, ohne sie fer-

mentativ zu zerstören. Dieselben Beobachtungen machte VILLAREJOS (1961) bei Hunden, Meerschweinchen und Ratten.

Aber eben diese f e r m e n t a t i v e C y t o l y s e beobachteten viele andere Forscher. Die ersten Arbeiten hierüber beschrieben einen Kranz cytolysierter Zellen um die einzelnen Amoeben herum. Darin sah man die Wirkung eines von diesem Parasiten aktiv sezernierten Cytolysins und daher nannte SCHAUDINN diesen Organismus Entamoeba h i s t o l y t i c a . COUNCILMAN und LAFLEUR (1891) sprachen von chemisch-lytischer Wirkung der Amoebe auf das Gewebe, und auch ROOS (1893) beschrieb toxische Zerstörungen des Epithels. Zu diesem Schluß kamen auch KRUSE und PASQUALE (1894) bei Katzenversuchen, da sie bei diesen Tieren nach Infektion mit E.histolytica toxische Leber- und Nierenveränderungen beobachtet hatten. Um die Frage der cytolytischen Aktion der Amoebe zu klären, machte CRAIG (1927) Alkoholauszüge aus Amoeben-Kulturen oder benutzte den Kulturüberstand, um die hämolytischen und cytolytischen Fähigkeiten dieser Substrate zu prüfen. Solche Fähigkeiten erwiesen sich zwar für die Alkoholauszüge, aber nicht für Salzextrakte und Kulturabgüsse. Daraus schloss CRAIG, "daß das Fehlen von cytolytischen Substanzen im Kulturmedium die Theorie unterstützt, daß sich die Amoebe im Gewebe durch Pseudopodien und nicht durch Zerstörung der Zellen fortbewegt."

Die mit Alkoholauszügen nachweisbaren Cytolysine sind reine Endoencyme, die nur auf vorher phagocytiertes Zellmaterial wirken, oder beim Zerfall abgestorbener Amoeben im Gewebe frei und damit wirksam werden können (VILLAREJOS 1961).

Die cytolytischen Fähigkeiten der E.histolytica blieben Gegenstand weiterer Forschungen. REES (1929) untersuchte Material aus Katzeninfektionen, das er sofort fixiert hatte. Er fand dabei "offensichtlich cytolytische Prozesse" ohne direkte Anzeichen dafür, daß die wirkenden Cytolysine von den Amoeben ausgeschieden werden. HIYEDA (1930) und HIYEDA und SUZUKI (1932) arbeiteten mit Darmschnitten von Katzen und Menschen und fanden dabei keine histologischen Anzeichen dafür, daß die Amoeben ein

cytolysierendes Toxin ausscheiden, obwohl sie diese Theorie für sehr wahrscheinlich hielten. Sie fanden auch keinerlei Anzeichen der von KRUSE und PASQUALE beschriebenen toxischen Leber- und Nierenveränderungen. Ebenfalls nach Katzenexperimenten beschrieb BOECK (1933) die Amoebe als Organismus, "der anscheinend eine toxische und proteolytische Substanz ausscheidet oder Substanzen, die eine cytolytische Nekrose des befallenen Gewebes verursachen."

MORITA (1938) versuchte diese Frage zu klären, indem er Gewebekulturen der Darmschleimhäute verschiedener Tiere (Hunde, Katzen, Mäuse, Kaninchen) in Medien mit und ohne E.histolytica einbrachte und die Zellzahlen zu Beginn und am Ende des Versuches verglich. Er fand bei den Kulturen in den amoebenhaltigen Medien einen entschieden stärkeren Schwund der Zellzahlen als bei den Kulturen in den Kontrollmedien. Die Art des Spendertieres zeigte keinen Einfluß. Da der Zellverlust zu groß war, als daß man ihn allein auf Phagotcytose hätte zurückführen können, mußten hier sicher cytolytische Prozesse stattgefunden haben. Auch WESTPHAL (1938) unterstützte die Theorie der Histolyse, während HEGENER et.al. (1932) bei frisch präpariertem Material von Menschen und Affen keinerlei Zeichen einer lytischen Aktion finden konnten.

Viele Arbeiten, die von positiven Zeichen histolytischer Aktion der E.histolytica berichten, sind sicher skeptisch zu bewerten, da bei ihnen postmortale Veränderungen nicht genügend scharf durch sofortige Fixation ausgeschlossen wurden. Da aber Cytolyse und Histolyse durch außer Kontrolle geratene Fermentsysteme geradezu d i e Anzeichen des Todes sind, läßt sich später nicht mehr unterscheiden, was nun Heterolyse durch Toxine des Parasiten und was Autolyse des Gewebes ist.

Nun wiesen aber die in vitro Untersuchungen MORITA's (1938), bei denen die Möglichkeit der postmortalen Gewebsautolyse, wenn überhaupt, in der Versuchs- und Kontrollanordnung gleichermaßen gegeben war, sicher das Auftreten zellzerstörender Substanzen in amoebenhaltigen Medien nach.

Andererseits zeigte CRAIG (1927), daß solche Stoffe nur in Alkoholauszügen aus Amoebenkulturen auftreten und damit Endoencyme sind. So wird vielleicht die Theorie VILLAREJOS (1961) den wahren pathogenetischen Vorgängen des Gewebsbefalls am ehesten gerecht. Dieser Autor schließt aus eigenen Beobachtungen an infizierten Hunden, Ratten und Meerschweinchen, daß E.histolytica die äußerste Epithelschranke mechanisch mit Hilfe von Pseudopodien durchdringt. Innerhalb des Gewebes "verhungert" nun ein Teil der Amoeben, da dieser Parasit intakte Zellen nicht andauen kann, also keine Exoencyme besitzt. Die bei Zerfall dieser abgestorbenen Parasiten freiwerdenden Endoencyme bewirken nun aber Tod und Zerfall umliegender Gewebszellen und schaffen damit für die überlebenden Amoeben Nahrung und bessere Penetrationsmöglichkeiten.

Wenn man nun annimmt, daß nicht die Zellen aller Tierarten für diese Encyme gleich anfällig sind, erklärt es sich auch, daß bei Tieren, die der Amoebiasis gegenüber relativ resistent sind (z.B. Affen) kaum cytolytische Aktionen der Amoebe beschrieben wurden, während solche Beobachtungen bei anfälligeren Tieren (z.B. Hunden und Katzen) oft gemacht wurden.
Sicher beruht aber die unterschiedliche Resistenz einzelner Tierarten nicht ausschließlich auf der unterschiedlichen Anfälligkeit ihrer Zellen gegen die Encyme der Amoebe. Denn die Versuche MORITA's haben gezeigt, daß der Zellschwund-und damit die Anfälligkeit- in Gewebskulturen von klinisch so unterschiedlich resistenten Tieren wie z.B. Mäusen und Katzen gleich stark ist.

2) Histopathologie

Mehr noch als die Frage, wie E.histolytica die Darmwand befällt, interessiert die Frage der genauen Histopathologie des einmal eingetretenen Amoebenbefalls. Nachdem anhand vieler Untersuchungen festgestellt worden war, daß die Amoebe totes Wirtsgewebe schneller und auf teilweise anderen Wegen durchdringt als lebendes (RATCLIFF 1934), rückten auch bei diesen Untersuchungen Tierexperimente durch ihre schnellen Fixationsmöglichkeiten in den Vordergrund.

Über den Vorgang der Geschwürsentstehung gibt es auch heute noch zwei Theorien.

Die erste beruht auf den Untersuchungsergebnissen von COUNCILMAN und LAFLEUR (1891) und wurde später von HARRIS (1898), ROGERS (1913) und HEGENER et.al. (1932) wieder aufgegriffen. Diese Autoren sind der Ansicht, daß die Amoebe das Schleimhautepithel und die Muscularis mucosae ohne bedeutende Zerstörungen durchwandert. In der Submucosa jedoch führt ihr Befall zu Oedemen, entzündlichen Reaktionen mit lokalen Gefäßirritationen, Ischaemien und Nekrosen, die bis zur Oberfläche reichen. Dabei läuft die Necrose der Submucosa nach allen Seiten schneller voran, so daß das Epitnel unterminiert wird und überhängende Kanten entstehen.

Die zweite Theorie der Geschwürsentstehung wurde zuerst von DOPTER (1907) geäussert und erwies sich durch die experimentellen Befunde von REES (1929), MARTIN (1930), und RATCLIFF (1931) als die wahrscheinlichere. Sie besagt, daß der Befall der Amoebe sofort, d.h. schon im Epithel, locale Nekrose und Ulceration hervorruft. Diese degenerativen Prozesse reichen bis in die Muscularis mucosae und laufen sozusagen in Form einer konischen Läsion den Amoeben in die Tiefe voraus. Dann bricht der Prozess bis in die Submucosa durch. In diesem mehr netzförigen Gewebe breiten sich die Amoeben schnell seitlich aus. Dadurch wird das Epithel unterminiert.

Beide Theorien stimmen darin überein, daß der Zerfall der Submucosa schneller voranschreitet als der des Epithels. Daher gleicht die Form der Ulcera Knopflöchern oder in extremen Fällen Ballonflaschen. Die dabei entstandenen Gewebshöhlen sind von einer zähen, gelblich-brauenen Masse von Zelltrümmern erfüllt, in der man anfangs Amoeben beobachten kann. Diese verschwinden aber völlig, wenn das Material von Bakterien befallen und purulent wird. Dann bestimmen polymorphkernige Leukocyten das Bild.

Da sich die Amoeben nun in das Nachbargewebe ausbreiten, entstehen Tunnel unter dem scheinbar intakten Epithel.

Dadurch wird dessen Blutversorgung so gestört, daß es nekrotisch wird und sich in ganzen Fetzen abhebt. So kommt es zu großen confluierenden Ulcerationen, die die gesamte Colonschleimhaut erfassen können.

Die Ausdehnung der Amoeben und damit auch dieser Geschwüre in die Tiefe wird mit Ausnahme ungewöhnlich fulminanter Verläufe von der Muscularis begrenzt. Dies scheint nicht auf gewebsarchitektonischen Gründen zu beruhen, da die Amoeben sehr bald postmortal, d.h. mit Änderung der histo-chemischen Verhältnisse, diese Muskelschicht durchbrechen. Dies erklärt auch die früheren zahlreichen Beobachtungen von Amoeben in den Blutgefäßen des befallenen Gebiets.

Bei Untersuchungen an Affen sah RATCLIFF (1931, 1934), daß die ersten Ulcera in enger Beziehung zu den in der Darmwand bestehenden Lymphplaques stehen. Er schloss daraus, daß die Amoebe Bakterien den Weg bahnt und diese dann im Grunde für die Ulcerationen verantwortlich sind, die durch den Durchbruch entzündeter Lymphfollikel zustande kommen. In frischen folliculären Ulcera des Affen finden sich jedenfalls keine Amoeben, während sie sehr bald nach dem Tod darin erscheinen. Vielleicht stimmen diese Verhältnisse auch für den Menschen, bei dem frische Autopsiebefunde sehr selten sind. Allerdings ließen sich im Material von Proctoskopien mehrmals Amoeben in den Ulcerationen nachweisen. BOECK (1933) bestätigte bei Katzen die Befunde RATCLIFF's. Auch HIYEDA (1930) sah bei Untersuchungen frischen Katzenmaterials keine Amoeben in diesen Ulcera und HEGENER et.al. meinten, daß "die Follikelabscesse nicht von Amoeben verursacht werden." Andererseits wiesen mehrere Autoren sicher Amoeben in den Abscessen der intestinalen Lymphfollikel nach. (DOPTER 1905, JÜRGENS 1907, MARTIN 1930, BOECK 1933) So muß man wohl annehmen, daß im Verlauf der Erkrankung zwei Arten von follikulären Abscessen bestehen, von denen eine auf akutem Amoebenfall und die andere auf secundärer Bakterienbesiedlung beruht.

Durch mehrere Untersuchungen ist gesichert, daß die Amoeben aber kaum Lymph k n o t e n befallen. (COUNCILMAN 1891, WENYON 1912). Dennoch fand man gelegentlich Amoeben in Mesenterial-Lymphknoten und vegetative Formen in Lymphgeweben in einiger Entfernung vom experimentellen intracäcalen Herd. (REES 1929, MAEGRAITH und HARINASUTA 1959). Ähnliche Befunde KOFOLD's et.al. (1922) und ELY's et.al. (1922) beruhen auf Verwechselung der Amoebe mit Makrophagen.

Trotz der oft beträchtlichen Größe der Ulcerationen der Colonwand ist die lokale Leukocytose sehr gemäßigt, falls kein secundärer Befall durch virulente Bakterien stattgefunden hat. Das Bild wird hauptsächlich von Lymphocyten und wenigen Makrophagen bestimmt. In der Umgebung der Zerstörungsvorgänge ist manchmal das Phänomen der Gewebsblockierung durch Exsudate auffällig. (MENKIN 1940). Diese Exsudate bilden in den Gewebs- und Lymphspalten sowie in den Gefäßen Koagel und stoppen so die Ausbreitung aller toxischen Stoffe in die Umgebung. Oft sieht man auch Fibrinmembranen in dem die Ulcerationen umgebenden Gewebe. (COUNCILMAN und LAFLEUR 1891, KRUSE und PASQUALE 1894, KUENEN 1909). Daneben kommt es zur Desquamation oder Proliferation der Intima der Gefäße mit Thrombenbildungen (COUNCILMAN und LAFLEUR 1891, KRUSE und PASQUALE 1894, DOPTER 1907, KUENEN 1909, BARLETT 1917).

Diese Veränderungen sind aber wohl weniger speziell auf den Amoebenbefall zurückzuführen als vielmehr Folgen der allgemeinen Entzündung. All dies zusammen bedingt aber durch Veränderungen des pH-Werts, Verminderung der Sauerstoffzufuhr und des Schlackenabtransports nicht nur eine Schädigung des Gewebes, sondern auch verschlechterte Lebensbedingungen für den Parasiten selbst. So wird der Angriff der Amoebe also nicht nur vom Wirt durch mechanische und fermentative Vorgänge und die Bildung spezifischer Antikörper gebremst, sondern in einem gewissen Umfang "blockiert" die Amoebe sich selbst. Dabei kommt dieser Vorgang um so schneller und stärker zur Ausbildung, je

virulenter die Amoebe ist. So ist ein normal widerstandsfähiger Wirtsorganismus durchaus in der Lage, den Angriff von E.histolytica zu stoppen und die entstandenen Ulcerationen zur Abheilung zu bringen. (COUNCILMAN und LAFLEUR 1891, DOPTER 1907, DAVIDSON 1909, ROGERS 1913).

Zur Klassifizierung der Schwere und des Ausmaßes des Darmbefalls durch E.histolytica verwendet man am besten die Einteilung von JARUMILINTA und MAEGRAITH (1961):

0 = keine makroskopischen Läsionen oder Amoeben nachweisbar
1 = keine makroskopischen Läsionen, aber einige Amoeben
2 = 1-2 Läsionen von 1-4 mm Durchmesser
3 = einige Läsionen über 4 mm Durchmesser
4 = gemäßigter oder ausgeprägter Befall des Cäcums
5 = gemäßigter oder ausgeprägter Befall des Cäcums und Colons. Stadium 2-5 immer mit Amoeben

3) Abweichende Krankheitsbilder bei bestimmten Versuchstieren.

Im großen und ganzen spielt sich die Darmamoebiasis bei allen bisher untersuchten Versuchstieren in dem oben beschriebenen Rahmen ab, der auch für die menschliche Erkrankung gilt. Jedoch gibt es bei manchen Tierarten Variationen, die berücksichtigt werden müssen, will man diese Versuchsergebnisse als Modelle der menschlichen Amoebenruhr auswerten.
Beim H u n d spielen bei der Durchwanderung des Epithels cyto- histolytische Prozesse eine bedeutende Rolle (FAUST und KAGY 1934). Zuerst entstehen in der Mucosa große diffuse Ulcerationen. Erst nach secundärem Bakterienbefall durchdringen die Amoeben die Muscularis mucosae und befallen die Submucosa. Dieser Befall der Submucosa beim Hund wird von manchen Autoren überhaupt angezweifelt (BEAVER, JUNG et.al. 1956). Befall der Muscularis und Perforation sind seltene Ereignisse (FAUST 1934). Ferner bestehen bei diesem Tier keine Zusammenhänge zwischen Lymphollikeln und Lokalisation des ersten Amoebenbefalls. Vielleicht liegt das an der verhältnismäßig tiefen Lage

dieser Follikel in der Darmwand. Bei Besiedlung der Ulcerationen durch virulente Bakterien können sie jedoch beträchtlich hypertrophieren. Als Reaktion des Gewebes auf die Amoeben erscheinen viele proliferierende Fibroplasten. Ihre Tätigkeit kann dazu führen, daß sich das Epithel unter Narbenbildung über einer Geschwürstasche schließt und das nekrotische Gebiet in der Tiefe isoliert wird. HARRIS (1900, 1901) beschrieb sogar Heilungsprozesse mit Reepithelisation größerer Flächen, jedoch konnte FAUST (1934) solche Vorgänge nie beobachten.

Wenn auch ein Teil der Hunde in den ersten Wochen der Infektion unter den Zeichen der akuten Amoebenruhr zu Tode kommen kann, so entwickelt sich doch bei der Mehrzahl der Tiere sofort oder aus der akuten Form eine chronische Infektion mit oder ohne klinischen Symptomen. Dabei werden nur selten Cysten ausgeschieden (ANDREWS und ATCHLEY 1932, FAUST und KAGY 1934, SCHWARTZWELDER 1939, THOMPSON und LILLIGREN 1949).

Bei K a t z e n ist der Gewebsbefall durch E.histolytica kombiniert mechanisch - toxisch (WENYON 1912,1913). Allerdings scheinen diese Tiere besonders anfällig für die Cytolysine der Amoebe zu sein, so daß diese manchmal toxische Leber- und Nierenveränderungen bewirken können (KRUSE und PASQUALE 1894). Bei jungen Katzen, die für eine Amoebeninfektion sehr anfällig sind, erscheint die Ruhr als sehr schnell fortschreitende und tödliche Krankheit, die klinisch nur an äußerst fulminante menschliche Fälle erinnert und keine Parallelen zur großen Mehrheit der Infektionsverläufe beim Menschen hat. (ANDERSON et. al. 1953). Bei älteren Tieren beobachtet man gemäßigtere, manchmal chronische Verlaufsformen, die allerdings nur selten ganz zur Abheilung kommen. Dabei findet man nie Cysten im Stuhl. (SCHAUDINN 1903, MAYER 1919, WAGENER und THOMSON 1924). Die bei der Katze entstehenden Geschwüre sind meist nur oberflächlich. Ihre Größe wechselt von lokal begrenzten Läsionen bis zu confluierenden Ulcerationen, die solches Ausmaß annehmen können, daß man vom ursprüng-

lichen Epithel nichts mehr sieht. Das gleichzeitig auftretende Ödem kann so ausgeprägt sein, daß es zu Obstruktionen führt. Durch starken Bakterienbefall kommt es häufig zu Bakteriämien und Sepsis, die dann oft die Ursache des meist letalen Ausgangs der Amoebeninfektion bei Katzen ist. (BARTJER und SELLARDS 1914, DALE und DOBELL 1917, SANDERS 1928). Mikroskopisch werden bei Katzen kaum die sonst typischen Knopfloch-Ulcera gesehen, da bei diesen Tieren die Nekrose der Mucosa der der Submucosa voranläuft.

HIYEDA veröffentlichte 1930 eine genaue Beschreibung der Initialstadien. Er beobachtete am zweiten Tag entzündete und nekrotisierende Lymphfollikel. Am dritten Tag sah er überall im Gewebe Amoeben und nekrotisierendes Epithel. Vom fünften Tag ab war der Befall in vollem Gange, wobei die Amoeben bald die Muscularis mucosae durchbrachen und sich in der Submucosa ausbreiteten. Der histologische Gesamteindruck sprach für die Aktion stark wirksamer Toxine. Da dies so ausgeprägt bei keinem anderen Tier beobachtet wurde, ist es möglich, daß sich die Pathogenese und Pathologie der Amoebenruhr bei Katzen nicht mit der bei anderen Tieren vergleichen läßt (RATCLIFF 1931). Auch klinische Parallelen zum Menschen sind, wenn überhaupt, nur bei solchen Patienten gerechtfertigt, der allgemeine Abwehrkräfte durch langdauernde Dysenterie oder konsumierende Begleiterkrankungen sehr stark gemindert sind.

Beim A f f e n befallen die Amoeben meist zuerst das Gewebe zwischen den Colondrüsen. Dabei lassen sich cytolytische Vorgänge nicht sicher ausschließen, sind jedoch nie sehr auffällig. (RATCLIFF 1931, HEGENER 1932, HEGENER et.al. 1932). Die zuerst auftretenden Ulcerationen stehen in enger Beziehung zu den Plaques des Lymphgewebes. Diese ersten Ulcerationen sind nekrotisierte Lymphfollikel, deren Entzündung durch Bakterien verursacht ist. Daher findet man in ihnen in frischen Schnitten fast nie Amoeben (RATCLIFF 1931, 1934,). Diese erscheinen jedoch sehr bald postmortal (HIYEDA 1930, RATCLIFF 1931, HEGENER 1932). Gewöhnlich stellt beim Affen die Muscularis mucosae eine wirksame Schranke für

E.histolytica dar (RATCLIFF 1931, JOHNSON 1941). Bei sehr geschwächten Tieren können die Amoeben diese Schranke jedoch durchbrechen und die Submucosa, in schweren Fällen sogar die Muscularis befallen, wobei es zu Perforationen der Darmwand kommen kann (HEGENER 1932).

Alle Versuche an Affen zeigten, daß diese Tiere verhältnismäßig leicht mit E.histolytica zu infizieren sind. Die Infektionsverläufe variieren jedoch zwischen Affen der A l t e n W e l t und Affen der N e u e n W e l t völlig. Bei ersteren resultiert die Infektion mit E.histolytica meist in klinischen stummen Verlaufsformen, bei denen die Parasiten als Kommensalen im Darmlumem leben und keine Läsionen der Darmwand nachweisbar sind (KESSEL 1928, DOBELL 1931, HEGENER 1933, MILLER 1952). Dagegen beobachtet man bei infizierten Affen der Neuen Welt immer Gewebsbefall. Dies auch bei dauernd asymptomatischen Verläufen, bei denen dann die Darmwandläsionen oft nur mikroskopisch nachweisbar sind. Daneben treten Erkrankungen mit typischer Amoebendysenterie auf, die innerhalb von 24 Stunden zum Tode der Tiere führen können (HEGENER et.al. 1932, JOHNSON 1941, MILLER 1952). In den meisten Fällen ist der Verlauf jedoch klinisch nicht so fulminant und gleicht auch in seinen makroskopischen und mikroskopischen Befunden recht genau den entsprechenden Beobachtungen beim Menschen (HEGENER 1932).

Beim K a n i n c h e n bleiben die durch E.histolytica verursachten Läsionen auf die Wand des Cäcums beschränkt. Sie bestehen meist aus oberflächlichen Ulcerationen der Mucosa, unter denen die Submucosa entzündlich verdickt ist. (HUBERT 1909, THOMSON 1926, ROGOVA 1956). Während diese Autoren die Infektionsverläufe als klinisch unauffällig beschrieben, veröffentlichten LUTTERMOSER et.al. (1952) Ergebnisse von jungen Tieren (4-12 Wochen alt), bei denen die Amoebiasis akut ulcerativ verlief. Die Tiere zeigten Diarrhoen mit Schleim und Amoeben, selten auch mit Blut, und kamen durchschnittlich in 17 Tagen zu Tode. Keiner der Autoren beobachtete das Auftreten von Cysten.

Beim M e e r s c h w e i n c h e n befallen die Amoeben die Mucosa und Submucosa, jedoch fast ausschließlich im Bereich des Cäcums (CHATTON 1917, 1918). Vom 4. Tag nach der Infektion ab sieht man typische Läsionen, deren Randgebiete Amoeben enthalten (CARRERA und FAUST 1949, PHILLIPS et. al. 1958). Bei den meisten Tieren verläuft die Erkrankung akut ulcerativ (PHILLIPS et.al. 1955). Dabei erscheint die Darmwand zuerst stellenweise, später völlig grau-weiß verfärbt. Die innere Oberfläche zeigt große blutende, gangränöse Gebiete, in denen keine Schleimhaut mehr zu sehen und die Submucosa ödematös verdickt und mit neutrophilen Granulocyten und Fibrocyten infiltriert ist.

Alle Versuche an R a t t e n zeigten, daß die Infektion mit E.histolytica einen eher chronischen Verlauf nimmt. Bei meist nur geringer klinischer Symptomatik kommt es sogut wie immer nach spätestens 3 bis 4 Monaten zur spontanen Abheilung. Immer werden Cysten ausgeschieden (KESSEL 1923, 1924, CHANG 1945). Selbst bei autoptisch gesicherten massiven Ulcerationen des Cäcums fehlen bei einem großen Teil der Tiere Diarrhoen mit Schleim oder Blut (JONES 1946). Die mikroskopischen Befunde zeigen Ähnlichkeit mit denen bei chronischen Verlaufsformen der menschlichen Amoebenruhr. Man sieht kleine Erosionen des Epithels und später Knopflochgeschwüre. Sind gleichzeitig virulente Bakterien vorhanden, kommt es zu Stauung, Hypertrophie des lymphatischen Gewebes, Erscheinen polymorphkerniger Leukozyten bei gleichzeitiger lokaler Peritonitis, die zu Adhäsionen führen kann.

4) Metastasierung

Das Phänomen der spontanen Metastasierung eines Amoeben-Abscesses des Darmtrakts wurde bei Versuchstieren nur selten beobachtet. Diese Fälle waren ausschließlich Metastasierungen in die Leber, wie sie MARCHOUX (1900) und WERNER (1908) bei Katzen, HARRIS (1901), und FAUST und KAGY (1934) bei Hunden, MUDROW-REICHENOW und BOCK (1955) wie auch KRUPP (1956) bei Meerschweinchen, dieselben Autoren (1955) bei

Ratten und CASTELLANI (1908) ebenso wie EICHHORN und GALLAGHER (1916) bei Affen beschrieben. Keiner dieser Autoren fand je Leberabscesse ohne vorausgegangene oder gleichzeitig bestehende Darmabscesse.
Die Zahl der spontanen Metastasierungen in die Leber konnte erhöht werden, wenn man die Versuchstiere mit dem Nematoden Toxacara canis, der Leberschäden verursacht, infizierte (KRUPP 1956).

Um nicht auf diese seltenen spontanen Metastasen angewiesen zu sein bzw. um deren Wege und Bedingungen zu klären, versuchte man, auf verschiedenen Wegen künstlich die Leber mit E.histolytica zu infizieren. Dazu injizierte man das Inoculum entweder

direkt in die Leber
(CLEVELAND und SANDERS 1930, KONDO 1939, THOMPSON und REINERTSON 1951, YOSHIMURA 1953, 1954 SAWADA und HARA 1954).

oder

nach Laparatomie in die Vena porta
(CLEVELAND und SANDERS 1930, KONDO 1939, YOSHIMURA 1953, MAEGRAITH und HARINASUTA 1953,1954)

oder

nach Laparatomie in die Vena mesenterica
(MAEGRAITH und HARINASUTA 1954, SAVADA und HARA 1954).

Bei Vergleichsversuchen zwischen diesen einzelnen Möglichkeiten zeigte sich, daß die Erfolgsrate bei direkter Inoculation in die Leber am höchsten ist (CLEVELAND und SANDERS 1930, KONDO 1939, YOSHIMURA 1952). Daneben erwies sich die Inoculation in die Vena porta als erfolgreicher als die in die Vena mesenterica, da erstere extensivere Ulcera hervorruft und weniger toxisch wirkt (MAEGRAITH und HARINASUTA 1954). Nebenbei besteht bei Inoculation in die Gefäße immer die Gefahr, daß die Tiere an der hämatogenen Aussaat der Begleitbakterien zu Grunde gehen, bevor sich Leberabscesse entwickeln können (YOSHIMURA 1952).

Die besseren Ergebnisse nach direkter Inoculation sind sicher nicht zuletzt auf die mit der Injektion verbundene Zerstörung von Lebergewebe zurückzuführen, denn es ist bekannt, daß auch andere Leberschädigungen, z.B. Embolien der portalen Venolen oder Inoculation von Alkohol und Jodoform die Rate der erfolgreichen Infektionsversuche erhöhen (ROGERS 1903, PALMER 1938, SAWADA und HARA 1954). Darüber hinaus sind Dauer und Schwere der entstandenen Leberabscesse stark von der Art der dem Inoculum beigegebenen Bakterien abhängig. Die Zahl der inoculierten Amoeben scheint keinen Einfluß zu haben (BOCK und MUDROW-REICHENOW 1955).

Da die meisten Leberabscesse - bei nicht allzu virulenten Begleitbakterien - schon nach 42 Stunden abzuheilen beginnen, suchten MAEGRAITH und HARINASUTA (1953,1954) nach Bedingungen, um die Bestandsdauer dieser Abscesse zu verlängern. Sie fanden dabei, daß eine gleichzeitig bestehende Darmamoebiasis diese Wirkung hat. Die besten Erfolge, bei denen die Leberabscesse bis zu 12 Tagen bestanden, erzielten sie, wenn sie vorher bei den Tieren (Meerschweinchen) eine chronische Darmamoebiasis durch ein- oder zweimalige intracäcale Infektion und nachfolgender Diodoquinbehandlung gesetzt hatten. Aus der autoptischen Beobachtung, daß die meisten Leberabscesse bei spontaner Metastasierung im rechten Leberlappen in Nähe der Flexura hepatica des Colons sitzen, schlossen COUNCILMAN und LAFLEUR (1891) und später auch ROGERS (1903), daß der Weg der spontanen Metastasierung über die freie Bauchhöhle ginge. Um diese Theorie experimentell zu belegen, versuchten JARUMILINTA und MAEGRAITH (1962) auf diesem Weg Leberabscesse zu erzielen. Als Versuchstiere nahmen sie Meerschweinchen und Goldhamster. Um das Inoculum auch sicher in die freie Bauchhöhle, und nicht etwa in Gefäße zu installieren, laparatomierten sie die Tiere und infizierten sie dann mit 0,02 - 0,05 ml Inoculum mit 10-25 000 vegetativen Formen. Bei den Hamstern erbrachte diese Infektion je nach Art des verwandten Amoebenstammes bei 85 - 100 % der Tiere Leberabscesse, die - im Gegensatz zu den sonst beobachteten Abscessen - so schwer waren, daß 95 - 100 % der Tiere in den ersten 14 Tagen daran zugrunde gingen. Die Abscesse waren meist im Mittellappen gelegen und hoben sich durch ihre deut-

liche Gelbfärbung gut gegen das gesunde Gewebe ab. In der Peripherie fand sich immer eine große Anzahl aktiver Amoeben. Nie fanden sich Amoeben in anderen Organen. Bei den Meerschweinchen, deren Leber auffällig resistent gegenüber Amoebeninfektionen ist (TAYLOR et.al. 1950, HARINASUTA 1954, WILLIAMS 1959, JARULIMINTA 1962), verliefen diese Versuche völlig erfolglos. Die Leberveränderungen werden nach JARULIMINTA und MAEGRAITH (1961) in vier Stadien eingeteilt :

0 = keine makroskopischen Läsionen
1 = ein oder zwei kleine Abscesse, nicht über 2 mm im Ø
2 = ein Abscess von 2-5mm Ø oder weniger als 10 Abscesse von 1-2mm Ø
3 = ein Abscess über den halben Lappen oder 3 Abscesse mit 3-5mm Ø oder über 10 von 1-2mm Ø
4 = große Abscesse, die mehr als den halben Lappen einnehm

Pathologisch-anatomisch lassen sich drei verschiedene Abscesstypen unterscheiden (YOSHIMURA 1953) :

a) klein, hart, mit dicker Wand und gelbgrünem Eiter ohne Amoeben
b) mittelgroß, ziemlich weich, mit dicker Wand und braungrünem Eiter, manchmal mit Amoeben
c) groß, weich, mit dünner Wand, als Inhalt zugrundegegangenes Lebergewebe meist mit Amoeben

Bei fraglichen Infektionsfällen bringt die Kulturierung von Leberstückchen viel genauere Ergebnisse als die mikroskopische Untersuchung, die bei positiven Kulturen oft keine Veränderungen zeigt. (REES et.al. 1954).

MAEGRAITH und HARINASUTA (1953) glaubten, die typische Art der menschlichen Leberabscesse experimentell reproduzieren zu können, wenn sie völlig bakterienfreie Amoebenkulturen zur Infektion verwenden würden. Doch gelang es ihnen nie, ein solches Inoculum herzustellen.

Über Versuche, E.histolytica in anderen Organen zur Ansiedelung zu bringen, finden sich in der Literatur nur wenige Veröffentlichungen.

KONDO (1939) versuchte, beim Hund Lungenabscesse zu setzen, indem er Amoeben ins recht Herz injizierte. Die Versuche blieben erfolglos.

CARAVAILLO und SAUTET (1926) experimentierten mit Katzen. Durch Inoculation von Amoebenkulturen direkt in die Blase und anschließendem Verschluss der Urethralöffnung hofften sie, Amoebenabscesse zum Angehen zu bringen. Die Urethraltamponade wurde nach zwei Stunden entfernt. Nie bildeten sich Abscesse und nie erschienen Amoeben im Urin. Untersuchungen von MACFIE (1916) und WATSON (1945) haben zwar gezeigt, daß E.histolytica nur sehr kurze Zeit im Urin überleben kann; vielleicht reicht diese Zeit jedoch manchmal sehr virulenten Amoeben, um im Gewebe Fuß zu fassen. Die Versuche von SELLARDS und THEILER (1924), Amoeben isoliert im Dünndarm zur Ansiedelung zu bringen, indem sie Katzen mit künstlich stenosierter Ileocäcal-Klappe mit Cysten oral infizierten, führten bei keinem Tier zum Erfolg.

Einflüsse des Milieus

Ein großer Teil der experimentellen Arbeiten über die Amoebenruhr beschäftigt sich mit Untersuchungen, inwieweit die Amoeben in ihren Eigenschaften wie Infektiosität, Pathogenität und Wachstums- und Vermehrungsgeschwindigkeit von ihrer Umgebung beeinflußt werden.

1) Der Einfluß der begleitenden Bakterienflora

So wurde der Versuch gemacht, die Pathogenitätsunterschiede einzelner Arten von E.histolytica nicht als Eigenschaft der Amoebe selbst zu erklären, sondern sie auf Unterschiede der Bakterienflora des Wirts, des Spenders oder des Kulturmediums zurückzuführen. Dabei stellten sich die Fragen : braucht die Amoebe Bakterien, um infektiös zu sein ?, braucht sie Bakterien, um pathogen zu sein ?, wird der Pathogenitätsgrad einer Amoebenart von der Virulenz der Bakterienflora bestimmt, die sie begleitet ?, was bieten die Bakterien den Amoeben im Genaueren ? Darüber hinaus trat immer wieder die Frage auf, ob es nicht die Bakterien allein wären, die die Pathologie und Symptomatologie der "Amoebiasis" verursachen. Letzteres ließ sich leicht klären, indem man allein die Bakterienflora eines bekannt infektiösen Amoeben-Bakteriengemisches zur Darm- und Leberinfektion von Versuchstieren verwandte. Dies erbrachte nie die für die Amoebenruhr typischen Befunde (KARTULIS 1889,1891) MARCHOUX 1900, FAUST und SCHWARTZWELDER 1934, DESCHIENS 1938, JARULIMINTA und MAEGRAITH 1962).

BAETJER und SELLARDS (1944) berichteten, daß die Incubationszeit nach Infektion mit ein und demselben Amoebenstamm bedeutend kürzer wird, wenn man gleichzeitig virulente Streptococcen überimpft. Dabei nahm auch die Größe der Ulcerationen und die Mortalitätsrate der Versuchstiere zu. (SPECTOR 1936). Allerdings konnte YOSCHIMURA (1953) bei Wiederholung der Versuche diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Amoebenstämme, die durch langes Kulturieren avirulent ge-

worden waren, zeigten sich bei intrahepatischer Inoculation wieder pathogen, wenn man dem Inoculum die Bakterienflora eines virulenten Stammes zugab (CLEVELAND und SANDERS 1930). Ähnliche Beobachtungen beschrieb YOSHIMURA (1953). Er konnte dabei die Pathogenitätsunterschiede zweier Amoebenstämme durch Angleichen der Bakterienflora ausgleichen.
Der aus diesen Ergebnissen mögliche Schluß, daß der Virulenzgrad eines Amoebenstammes allein durch die Begleitbakterien bestimmt ist, wird durch zahlreiche Arbeiten anderer Autoren widerlegt.
So fanden MELENEY und FRYE (1934,1936,1937,1935,1946) und FAUST (1956), daß sich die Pathogenität der betreffenden Amoeben n i c h t ändert, wenn man Bakterienflora von zwei Amoebenarten, die sich im Tierversuch als unterschiedlich pathogen erwiesen, vertauscht.
In einer anderen Versuchsreihe über den Bakterieneinfluss kulturierte NEAL (1956) Amoeben einer im Versuch n i c h t i n v a s i v e n Art mit Bact.coli und den Bakterienfloren zweier i n v a s i v e r Amoebenarten. Anschließende Inoculation in Versuchstiere brachte keine Ruhr. Auch wenn er diese Amoeben direkt mit den Begleitbakterien der i n v a s i v e n Arten verimpfte, bekam er nie Gewebsbefall. Weiterhin sah er kein Wiederansteigen der Pathogenität, wenn er ehemals invasive Amoeben, die durch langes Kulturieren avirulent geworden waren, mit den Bakterien aus ihrer i n v a s i v e n P h a s e , oder mit Bakterien, die durch mehrere Leberpassagen wieder virulent geworden waren, verimpfte.

Andererseits berichten PHILLIPS und BARTGIS (1954), daß nach Zugabe von Streptobacillen und Clostridien zu einer e h e m a l s invasiven Amoeben-Trypanosomenkultur diese - nach Trennung von den Bakterien - für einige Wochen wieder invasiv geworden waren.

Nebenbei zeigte sich, daß die pathologischen Befunde nach einer Woche einen guten Maßstab für die Virulenz des Infektionsmaterials darstellen, da sich die Verhältnisse auch nach längerer Infektionsdauer (6 Monate) nicht ändern.

Es ist also nicht so, daß die nach einer Woche weniger pathogen gefundenen Amoeben etwa nur eine längere Anlaufzeit brauchen (NEAL 1951).

Die Problematik des Bakterieneinflusses ergibt sich auch aus den widersprüchlichen Erfolgen antibakterieller Therapie bei Amoebenruhr. Während THOMPSON und LILLIGREN (1949) antibakterielle Mittel als im Versuch völlig erfolglos bezeichnen, berichten STEWARDS und JONES (1948) und ELLENBERG (1946) von merklichem Rückgang der Symptome der Ruhr unter solcher Therapie.

Für einen Einfluß der Bakterien auf den Infektionsverlauf sprechen auch die zahlreichen Veröffentlichungen, die von wechselnder Schwere der Läsionen in Darmwand und Leber berichten, wenn mit ein und demselben Amoebenstamm verschiedene Bakterienfloren überimpft wurden (LUTTERMOSER und PHILLIPS 1952, YOSHIMURA 1953, BALSAM und SHAFFER 1958).

OKAMOTO und YANAI (1952) zeigten, daß die Anfälligkeit ihrer Versuchstiere deutlich von der Zahl der Escherichia coli abhängt, die sie im Darm beherbergen. Sie fanden folgende Zusammenhänge :

Bakt/gr Faeces (in Tausend)	Zahl der Tiere	Zahl der erfolgreichen Infektionen	in %
unter 100	6	2	33
100 - 1000	25	17	70
1000 - 10.000	12	10	80
über 10.000	11	11	100

Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse lassen sich die Beziehungen zwischen Bakterien und Amoeben bei allen Erscheinungen der Amoebiasis heute in etwa so erklären :
E.histolytica ist auf Bakterien angewiesen, um am Leben zu bleiben; damit braucht sie auch Bakterien, um infektiös zu sein. In sterilen Medien halten sich Amoeben höchstens 5 Tage (PHILLIPS et.al.1955). Damit erklärt sich auch, daß Amoebenin ocula in der Leber von Tieren, die antibakteriell behandelt wurden, nicht angehen (YOSHIMURA 1953).
Die Virulenz einer Amoebenart scheint eine Eigenschaft zu sei

die dieser per se innewohnt und unabhängig von der Bakterienflora des Empfängers, der Kultur oder des Spenders ist. Diese Virulenz wird durch langes K u l t u r i e r e n reduziert, läßt sich aber durch mehrere Leberpassagen - zumindest für einige Zeit - wieder herstellen. Ihr Wiederanstieg ist unabhängig von dem gleichzeitigen Anstieg der Virulenz der Begleitbakterien (NEAL und VINCENT 1956). Darüberhinaus beeinflußt aber die Bakterienflora ihrer eigenen Virulenz entsprechend den Verlauf der Amoebeninfektion dadurch, daß sie u.a. das Wirtsgewebe - z.B. durch Mikrocolitiden - so verändert, daß den Amoeben die Invasion erleichtert wird (YANAI 1951). Weiterhin können die Bakterien die von den Amoeben verursachten Ulcera befallen und so deren Entzündung verursachen. Durch die mit der Entzündung verbundene Kreislaufirritation wird das Gewebe weiterhin geschädigt und weniger resistent. Dadurch nimmt die Schwere der Läsionen und damit scheinbar auch die Pathogenität der Amoeben zu. So lassen sich auch die Ergebnisse WESTPHALS (1938) erklären, der im Selbstversuch die von Bakterien befreiten Cysten von E.histolytica, die von einem symptomfreien Träger stammten, geschluckt hatte. Obwohl er vom zweiten Tag ab Cysten und vegetative Formen im Stuhl ausschied, blieb er 8 Monate lang klinisch völlig symptomfrei. Dann trank er die amoebenfreie Stuhlsuspension eines an akuter Amoebenruhr erkrankten Patienten. Nach 28 Tagen zeigten sich bei ihm die typischen Symptome einer Amoebenruhr. Hier hatte also die neue Bakterienflora die Darmwand so geschädigt, daß die bis dahin als Kommensalen im Darm lebenden Amoeben nun die Darmwand befallen konnten und sich somit aus der latenten Infektion eine klinisch manifeste Ruhr entwickelte.

Die prozentuale Erhöhung der Enterokokken, wie sie bei vielen Amoebenruhrfällen beobachtet wurde, ist nicht spezifisch. Man findet sie vielmehr bei allen Formen von Dysenterie und führt sie darauf zurück, daß die normalerweise hauptsächlich im Dünndarm lebenden Enterococcen bei Durchfällen durch die beschleunigte Passage der Faeces vermehrt in den Dickdarm geschwemmt werden (STEWART et.al. 1948).

Vielleicht bringt das vermehrte Auftreten von Streptococcus faecalis bei Dysenterie eine natürliche Dämpfung sehr fulminanter Verlaufsformen der Ruhr mit sich, da man weiß, daß dieses Bakterium -zumindest in vitro- Amoeben auflösen kann. Experimentell zeigte sich, daß es bei Ratten, die stark mit Streptococcus faecalis verseucht sind, nur selten zur Entwicklung von Ulcerationen nach Infektionsversuchen kommt (STEWART et.al. 1948).

Nachdem erwiesen war, daß E.histolytica sich in keimfreien Tieren nicht halten kann (PHILLIPS et.al. 1955), aber schon harmlose Bakterien (E.coli) genügen, um die Amoeben zum Befall der Darmwand zu befähigen (PHILLIPS 1955), suchten PHILLIPS, WOLF und BARTGIS (1958) zu klären, was die Bakterien den Amoeben im Genaueren bieten, d.h. den Träger dieses Effekts zu finden.
Sie untersuchten den Darminhalt keimfreier und "gewöhnlicher" Tiere auf Redoxpotentiale und Wasserstoffionen-Konzentration und fanden dabei, daß das Redoxpotential bei den keimfreien Tieren im Durchschnitt mit 90,3 mV deutlich tiefer lag als das bei den normalen Tieren mit 367,2 mV. Dagegen zeigten die pH-Werte beider Gruppen mit 6,7 - 7,5 bei Keimfreien und 6,8 - 7,8 bei den anderen kaum Unterschiede.
Verabfolgten sie nun keimfreien Meerschweinchen Reduktionsmittel (Sodiumthioglykollat oder L-cystin-HCl) und infizierten sie anschließend intracecal mit Amoeben, so entwickelten sich bei 50% dieser Tiere an der Einstichstelle umschriebene Ulcera.
Gaben sie keimfreien Tieren zwei Tage vor und nach der Infektion dampfsterilisierten Darminhalt normaler Tiere, brachte die nachfolgende Infektion bei 30 % der Tiere locale Ulcera an der Einstichstelle. Diese Ergebnisse beweisen wenig, da allein die Traumatisation der Darmwand steriler Tiere durch multiple Nadelstiche genügt, um bei 30 % der Tiere nach Infektion mit E.histolytica local begrenzte Ulceration hervorzurufen.
Trennten die Autoren den dampfsterilisierten Darminhalt normaler Tiere durch Zentrifugieren und verfütterten Sediment

und Überstand getrennt, ergab die nachfolgende Infektion bei den mit Überstand gefütterten Tieren bei 60 %, bei den mit Sediment gefütterten Tieren bei 40 % Ulcerationen an der Einstichstelle. Der Wert dieser Ergebnisse ist schon dadurch problematisch, da beide Infektionsraten nach Verfütterung des aufgeteilten Darminhalts höher liegen als die Rate nach Verabfolgung des ungeteilten Inhalts. Weiterhin filtrierten dieselben Forscher Faeces normaler Tiere durch Filter mit der Porengröße von 4-5μ und 0,5μ und sterilisierten die Filtrate. Intracäcale Applikation dieser Filtrate plus Amoeben brachte bei dem gröberen Filtrat bei 30 % der Tiere lokale Ulcerationen, bei dem feineren Filtrat in keinem Falle Läsionen. Wenn sie Meerschweinchen mit dampfsterilisierten Fleischbrühe-Kulturen fütterten und dann infizierten, sahen sie bei 40 % der Tiere Ulcera an der Einstichstelle. Infizierten sie keimfreie Tiere mit E.histolytica und brachten sie innerhalb der ersten 24 Stunden in normale keimhaltige Umgebung, starben die Tiere an akuter fulminanter Ruhr. Versetzte man sie später in dieses Milieu, entwickelten sie chronische Krankheitsverläufe.

Da die Amoeben weder im Darm noch in der Kultur ohne Bakterien leben können und die Amoeben weiterhin nach Behandlung eines normalen Darminhalts durch Dampf- oder Filtersterilisation höchstens noch kleine Ulcerationen einer durch die Injektion schon vorgeschädigten Stelle der Darmwand verursachen, schließen PHILLIPS, WOLF und BARTGIS, daß die lebenden Bakterien den Darminhalt physikalisch und/oder chemisch so aufbereiten, daß die Amoeben darin l e b e n , w a c h s e n und die ihnen innewohnende P a t h o g e n i t ä t entfalten können.
Daß dieser Effekt an L e b e n d e Bakterien gebunden ist, zeigten auch die Versuche YANAI's (1954). Er beobachtete, daß die Anfälligkeit von Ratten gegen E.histolytica fast vollständig verschwindet, wenn man deren Coliflora durch Colil e i c h e n ersetzt. Ebenso resultiert aus jeder Vorbehandlung der Trypanosomen in Amoeben-Trypanosomenkulturen (Erhitzen, Filtrieren, etc) abgeschwächtes Wachstum der Amoeben (PHILLIPS 1953).

Untersuchungen über die Stoffwechselzusammenhänge zwischen Amoebenkulturen, Bakterienkulturen und einem Gemisch aus beiden, führten ENTNER und HALL (1955) zu der Entdeckung, daß der K.H.-Stoffwechsel der gemischten Kultur nicht dem der Summe aus beiden Einzelkulturen entsprach.
ORAN et.al.(1956) beschrieben, daß E.histolytica vor allem in ihrem Glucose- und Glucosamin-Stoffwechsel völlig auf die Stoffwechselprodukte der Bakterien angewiesen ist.
SHAFFER et.al.(1958) beobachteten im Dunkelfeldmikroskop, daß die Bakterien unter Penicillingaben an ihrer Oberfläche Kugelkörper abschnüren, die von den Amoeben aufgenommen werden. Dabei ließen sich Parallelen zwischen der Zahl der Kugelkörper und der Wachstums- und Vermehrungsgeschwindigkeit der Amoeben aufzeigen. Nähere Untersuchung dieser Rundkörper ergab, daß sie nach Färbung mit Acridinorange deutlich Fluoreszens zeigten (ZWEIG und SHAFFER 1961). Da Ribonucleinsäuren dasselbe färberische Verhalten zeigen, und darüberhinaus Zusatz von Ribonucleinsäure zu Kulturen auch das Wachstum der Amoeben fördert, schlossen ZWEIG und SHAFFER, daß diese Rundkörper Protoplasten sind, die eine beträchtliche Menge Ribonucleinsäure enthalten.
KARLSON et.al. (1952) gelang es, aus Streptobacillen eine Substanz zu eliminieren, die auf Amoebenkulturen als Wuchsstoff wirkt. Sie bekamen diesen Effekt aber nur, wenn sie die Amoeben mit 4%igem Formaldehyd abtöteten. Brachten sie die Amoeben auf andere Art zu Tode, hatten spätere Extrakte keinen Einfluß auf das Amoebenwachstum. Die Forscher halten diesen Wuchsstoff für ein Zwischenprodukt des Bakterienstoffwechsels, das in Gegenwart von Formaldehyd stabil, gegen Hitze, Oxydation und Alkalien labil ist.

Zusammenfassend läßt sich heute feststellen, daß E.histolytica auf Stoffwechselprodukte anderer Lebewesen angewiesen ist, um am Leben zu bleiben. Die eigentliche Virulenz der Amoebe scheinen diese Substanzen aber nicht zu beeinflussen.

2) Einfluß des Haltens auf Kultur

Da langes K u l t u r i e r e n die Virulenz der E.histolytica negativ beeinflusst, suchte man nach Wegen, um diesen Virulenzabfall wieder rückgängig zu machen. Die Behauptung einiger Autoren (DESCHIEN 1939,1941, CHANG 1945), daß die Amoeben ihre ursprüngliche Virulenz behalten, wenn man während der Kulturierung die Encystierung induziert, und daß avirulent gewordene Amoeben durch mehrere Encystierungscyclen wieder virulent werden, konnte NEAL (1954) in genauen Kontrollversuchen nicht bestätigen.
Die verringerte Virulenz eines Amoebenstammes kann man aber dadurch heben, daß man die Amoeben mehrerer rasch aufeinander folgender Passagen durch den Darmtrakt eines Tieres unterwirft. Als Wirtstiere eignen sich dafür H u n d e , (FAUST und SCHWARTZWELDER 1935, MELENEY und FRYE 1937, Thompson et. al. 1954) K a t z e n (CLEVELAND und SANDERS 1930, CHANG 1945) und R a t t e n (TUSCHIYA 1939).
Der Nachteil dieser Technik ist, daß man die Amoeben jedesmal mit einer anders zusammengesetzten Bakterienflora wiederbekommt, die teils noch vom Inoculum, teils vom Wirtstier stammt. Anders ist das, wenn man die Amoeben Leberpassagen unterwirft. Da die Leber normalerweise bakterienfrei ist, bekommt man die Amoeben mit der Flora zurück, die man dem Inoculum beigegeben hatte. R a t t e n eignen sich für diese Leberpassagen n i c h t gut, da die Inoculationen häufig nicht zur Abscessbildung führen und außerdem dann aus den Abscesshöhlen schlecht Amoeben zu gewinnen sind. (NEAL und VINCENT 1956). Viel erfolgreicher waren die Versuche mit H a m s t e r n (REINERTSON und THOMPSON 1951, YOSHIMURA 1953, NEAL und VINCENT 1956, DE CARNERI 1958).

Nebenbei besteht immer die Gefahr, daß die Begleitbakterien im Verlauf einer Passagenreihe so virulent werden, daß die Wirtstiere sterben, bevor die Amoeben in der Leber Abscesse bilden konnten. Dem läßt sich sicher begegnen, wenn man die Versuchstiere vorher dreimal allein mit den Bakterien des Inoculums intraperitoneal impft und so die Immunisierungsvorgänge gegen diese Bakterien in Gang bringt. (REINERTSON und THOMPSON 1951).

Durch mehrere Leberpassagen kann zwar die geschwächte Virulenz eines Amoebenstammes einmal und öfters wieder gehoben werden. Sie bleibt dann auch wieder für längere Zeit - bis zu 183 Wochen wurden beobachtet - auf diesem erhöhten Stand. Dieses Vorgehen führt aber nie zu einem Ansteigen über die ursprüngliche Virulenz hinaus und nie wird auf diese Weise ein avirulenter Amoebenstamm pathogen und invasiv (NEAL und VINCENT 1956). Darüberhinaus wird der Zeitraum, in dem die Amoeben vermehrt virulent bleiben, nach jeder Wiederauffrischung kürzer. Die Pathogenität erlischt schließlich vor der Infektiosität (VINCENT und NEAL 1960).

Als Kriterien der Virulenz werden Zahl und Größe der nach intracäcaler Ratten-Infektion entstandenen Ulcerationen herangezogen. Es zeigte sich, daß gesteigerte Virulenz gegenüber der Darmschleimhaut nicht mit denselben Erscheinungen gegenüber der Leber einhergeht und umgekehrt.

3) Diät-Einflüsse

Hand in Hand mit Untersuchungen in vitro versuchte man durch Tierexperimente und Beobachtungen an Menschen den Einfluß einzelner Nahrungsbestandteile und ihrer Abbau- und Umbauprodukte auf den Infektionsverlauf zu klären. Da aber unterschiedliche Diäten nicht nur eine unterschiedliche Zusammensetzung des Darminhalts bewirken, sondern auch -zumindest jenseits gewisser Grenzen- die allgemeine Funktions- und Abwehrlage des Gesamtorganismus beeinflussen, wird sich die Frage der Bedeutung der Diät mit beiden Problemen beschäftigen. Es ist meist sehr schwer, klinisch beide Faktoren gegeneinander abzugrenzen, da auf eine Diätform eben ein filminanterer Krankheitsverlauf folgt als auf eine andere, wobei sich meist nicht sagen läßt ob dieses auf gesteigerter Aktivität der Amoeben und jenes auf geschwächter Resistenz des Wirts beruht. Teilweise konnten hier Versuche in vitro, die ja nur den Einfluß auf die Amoeben erfassen, Aufschlüsse liefern.

MELENEY und FRYE (1934), CHANG (1945), NEAL (1957) und JOSEPHINE (1958) wiesen auf die Bedeutung des A l l g e m e i n z u s t a n d e s des Versuchstieres hin. Bei Tieren, die man streunend von der Straße gefangen hatte, oder die dauernd schlecht ernährt worden waren, verlief die Amoebiasis immer auffällig schwerer als bei normal gehaltenen Labortieren. Interessant ist auch, daß Katzen, die in kleinen Einzelkäfigen gehalten werden, viel schwerer erkranken als Tiere, die mit anderen zusammen in Freigehegen leben (JOSEPHINE 1958).

Beobachtungen und Experimente, die sich mit den Einflüssen von E i w e i ß (EW) u n d K o h l e h y d r a t (KH) beschäftigen, zeigen Ergebnisse, die völlig widersprüchlich erscheinen, wenn man nicht streng zwischen Pathogenität und Infektiosität der Amoeben unterscheidet.
Bei KH-reicher und EW-armer Ernährung steigt die Infektiosität der Amoeben, da sie sich in KH-reichen Faecalien besser ernähren und schneller vermehren können. Das erklärt auch das Ansteigen der Rate der auf Amoeben positiven Stuhlproben auf zwei- bis dreifache Vorkriegswerte bei Untersuchungen des PASTEUR INSTITUTS in Paris während der Kriegsjahre mit ihrer vorwiegend KH-haltigen Ernährung (CHORINE und TANGUY 1945). Auf denselben Vorgängen beruht auch die gesteigerte Infektionsanfälligkeit KH-reich ernährter Versuchstiere (PRUSS 1960).

Auf die Pathogenität der Amoebe hat KH-reiche Ernährung aber den umgekehrten Effekt, d.h. die klinische Symptomatologie einer Infektion mit E.histolytica ist bei KH-reicher und EW-armer Kost harmloser als bei umgekehrter Ernährung. BAUGE' (1933) beschrieb in Indonesien, daß die Amoebenruhr bei Soldaten, die viel Fleisch bekamen, dreimal so häufig auftrat wie bei der Zivilbevölkerung, die dort hauptsächlich von Kohlehydraten lebt. Ähnliche Erscheinungen kennt man aus Afrika, wo die Amoebenruhr bei ausschließlich vegetrarisch lebenden Bevölkerungsteilen viel seltener auftritt als bei anderen.
Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse kamen FAUST und READ (1959) zu folgenden Schlüssen : unzureichende

EW-Ernährung verursacht eine verminderte Sekretion der Pankreasenzyme Amylase, Lipase und Trypsin und der Darmmaltase. Durch den Mangel an Amylase und Maltase kann der Organismus die Stärke nicht völlig hydrolisieren, daher gelangen Stärkepartikel bis ins Colon und können dort von der Amoebe zu Zucker aufgeschlossen und zur Ernährung verwandt werden. Die Amoebe scheint Stärke selbst im Stoffwechsel verarbeiten zu können, denn HILKER et.al. (1957) wiesen in Amoeben Amylase und Maltase nach. Da so die Nahrungsbedürfnisse der Amoebe voll befriedigt werden, braucht sie die Darmwand nicht anzudauen. Nach der Theorie VILLAREJO's kann sie in diesem Fall die Schleimhaut gar nicht zerstören, da sie dazu die aus verhungerten Amoeben frei werdenden Fermente benötigt.

FAUST (193) untersuchte die Auswirkungen alimentärer Hypo- und A v i t a m i n o s e n und fand dabei, daß Mangel an Vitamin C den Krankheitsverlauf verschlechtert.

LARSCH (1952) untersuchte die Zusammenhänge zwischen N i c o t i n s ä u r e m a n g e l und Infektionsverlauf. Da Nicotinsäuremangel beim Hund die der menschlichen Pellagra analoge Black-tongue Krankheit hervorruft, experimentierte er mit so erkrankten Hunden. Zu Kontrollversuchen verwandte Tiere bekamen zweimal wöchentlich 10 mg Nikotinsäure oral. Bei den Versuchstieren wurden die auftretenden Vitaminmangelsymptome durch kleine, unzureichende Dosen von Nikotinsäure und Riboflavin unter Kontrolle gehalten. Bei Eintritt der ersten Symptome des Vitaminmangels wurden die Tiere mit E.histolytica infiziert. An Hand späterer Untersuchungen zeigte sich, daß 90 % der Versuchstiere und nur 40 % der Kontrolltiere Läsionen der Darmwand aufwiesen. Außerdem war die klinische Manifestationszeit der Infektion bei den Tieren mit Nicotinsäuremangel doppelt so lang als bei den anderen.

Lange galt B ü c h s e n l a c h s - D i ä t als gutes Mittel, um die Anfälligkeit von Hunden gegenüber E.histolytica zu steigern, da viele Arbeiten berichtet hatten, daß die Ruhrverläufe nach dieser Diät deutlich schwerer waren als nach normaler Diät (FAUST und SCHWARTZWELDER

1934, FAUST 1941, THOMPSON und LILLIGREN 1949). Nun wiesen aber ARTIGAS und BEAVER (1961) nach, daß diese Diät schon allein ausreicht, um beim Hund typische Amoebenruhrsymptome auszulösen. Die Tiere bekamen blutige Durchfälle und zeigten autoptisch zahlreiche Blutungen in Dünndarm, Cäcum und Colon und verschiedene Schleimhautveränderungen. Über die Wirkung der Amoeben läßt sich also den Befunden bei so ernährten Tieren wenig ablesen. Nur bei Hunden ließ sich bisher die Wirkung von L e b e r auf E.histolytica beobachten. Gibt man an Ruhr erkrankten Hunden Leber oder auch Lebersaft, der allerdings vorher nicht dampfsterilisiert werden darf, oral oder mit einem Darmrohr intracäcal, so encystieren sich die Amoeben, manchmal sogar noch in der Darmwand, und die Erkrankung bessert sich oder kommt ganz zur Abheilung. Offenstichlich ist dieser Effekt vom direkten Kontakt der Amoebe mit der Leber abhängig, denn parenterale Lebergaben zeigen diese Wirkung nicht (FAUST und KAGY 1934, FAUST 1941). Ungeklärt ist immer noch die Ursache der C h o l e s t e r o l-Wirkung. SNYDER und MELENEY (1942) zeigten, daß dieser Stoff die Virulenz der Amoeben steigert. SING (1959) wiederholte die Versuche dieser Autoren und fand eine Steigerung der Virulenz der Amoeben sowohl wenn er Cholesterol dem Kulturmedium zugab, als auch wenn er die Versuchstiere mit Cholesterol in Olivenöl (0,5g/kg und Tag) fütterte. Dieselben Zusammenhänge fand SHARMA (1959). Unter Cholesterol (im Kulturmedium oder in der Wirtsdiät) wurde ein Amoebenstamm, der vorher zwar infektiös aber nie pathogen gewesen war, invasiv und verursachte Ulcerationen der Darmwand und klinische Ruhrsymptome.

Ob der relativ hohe Cholesterolspiegel der Nahrung in manchen Endemiegebieten Europas von grundlegender Bedeutung ist, läßt sich schwer beurteilen, da auch bei symptomfreien Trägern einer Amoebeninfektion hohe Cholesterinspiegel gefunden wurden. Vielleicht waren diese Patienten aber mit bleibend avirulenten Amoeben infiziert.

Wie schon früher erwähnt, erleichtern Mikrotraumen und Mikrocolitiden -wie überhaupt jede I r r i t a t i o n- den Befall der Colonschleimhaut. Darauf beruht die Wirkung vieler Reagentien. DESCHIENS und DECOURT steigerten die Anfälligkeit von Katzen durch C r o t o n ö l - E i n - läufen. Sie beschrieben auch Rückfälle der Erkrankung nach salzhaltigen Abführmitteln. Ebenso schreibt man dem Mg - S a l z g e h a l t des Oasenwassers der Sahara einen gewissen Einfluß auf die dortige Epidemiologie zu (BRUMPT und THI SANG 1961).

DESCHIENS (1938) fand, daß auch B i l i r u b i n in der Kultur und in Wirtsdiät die Virulenz der Amoeben steigert. LEITMAN (1945) beschreibt, daß 2-3 ccm rectal applizierter G a l l e die Anfälligkeit und die Schwere der Erkrankung bei Katzen und Hunden steigert. Bei Untersuchungen nach dessen Ursache sah er nach Gallengaben Hyperämie und gesteigerte Sekretion der Darmschleimhaut mit Desquamation des Epithels. Da LYNCH (1957) bei Meerschweinchen und Hasen, die mit zwei verschiedenen Diäten ernährt worden waren, deutliche Unterschiede im Krankheitsverlauf bemerkte, untersuchte er die Auswirkungen beider Diätformen auf die Darmschleimhaut dieser Tiere. Dabei sah er nach der Diät, die die schwereren Krankheitsbilder hervorgerufen hatte, und die sich von der anderen nur durch Zusatz von Gummi arabicum, M g - o x y d und K - a c e t a t unterschied, daß die Darmschleimhaut der Tiere auffällig dünn war. Die Drüsenlumina waren dilatiert und voll Schleim. Manchmal enthielten die Zellen Vakuolen, die Tunica propria schien stark mit Rundzellen infiltriert. Die gesteigerte Anfälligkeit ging also mit den Zeichen einer Entzündung parallel.

MAEGRAITH und HARINASUTA (1954) versuchten die Anfälligkeit der Leber gegen intrahepatische Inoculationen von E.histolytica zu erhöhen, indem sie die Versuchstiere mit T e t r a c h l o r k o h l e n s t o f f in Olivenöl fütterten. Dies verursachte zwar regelmäßig zentrilobuläre Lebernecrosen, erhöhte aber die Zahl der erfolgreichen Infek-

tionen nicht. Dagegen steigerten intraperitoneale I n s u - l i n in j e k t i o n e n (0,5 ml einer 5%igen Lösung) die Resistenz der Leber. Mehrmalige Injektionen verbesserten diesen Effekt nicht.

Reaktionen des Wirts

1) Veränderungen des Blutes

Die Erkenntnisse der Reaktionen des Wirtsorganismus auf eine Infektion mit E.histolytica stützen sich, soweit sie sich auf das Blutbild beziehen, zum größten Teil auf Beobachtungen beim Menschen.
SCALAS (1921) fand als erster spezifische Antikörper bei Patienten mit Amoebendysenterie. CRAIG (1927) wies dann nach, daß 89 % der Patienten mit positiver Amoeben-Komplementbindungs-Reaktion (KBR) auch E.histolytica im Stuhl ausscheiden. Er beobachtete weiterhin, daß die KBR 14 bis 28 Tage nach Genesung der Patienten negativ wurde. Bei über 800 Patienten mit negativem KB-Test, fand er nur bei 1,4 % dennoch Amoeben im Stuhl.
Nun wurden auch Tierversuche herangezogen, um diese Beobachtungen zu kontrollieren und ihre Genauigkeit zu testen. Versuche an Hunden, die 3 bis 14 Tage vorher infiziert worden waren, und an Katzen, die mindestens 7 Tage vorher infiziert worden waren, zeigten Testergebnisse, die denen beim Menschen entsprachen (HEGENER 1924, CRAIG und KAGY 1933). Bei Versuchen mit Affen gelang es CRAIG und KAGY allerdings nicht, ähnlich genaue Beziehungen zwischen KBR und effektivem Amoebenbefall nachzuweisen, und SPECTOR (1932) schloß aus einer Literaturübersicht, daß die KBR keine befriedigende Genauigkeit besitze.

Genaue Resultate größerer Versuchsreihen liegen erst wieder von FUKUHARA (1960) vor. Er infizierte Kaninchen und Meerschweinchen intracäcal oder intrahepatisch und tötete die Tiere mit Darminfektionen zwischen dem 7. und 11. Tag, die Tiere mit Leberinfektionen zwischen dem 1. und 17. Tag. Vorher führte er bei allen Tieren immunserologische Untersuchungen mit Hilfe des Komplement-Bindungsreaktion (KBR) und des Immobilisationstestes (IMT) aus. Die Colonveränderungen unterteilte er in 5 Schweregrade (0-4).

Der KBR-Titer war allgemein niedrig; bei negativem Ergebnis lagen die entsprechenden Colonveränderungen nie über dem Index 2, d.h. sie erstreckten sich nur auf die Mucosa. Bei KBR positiven Tieren reichten die Ulcerationen gewöhnlich bis in die Submucosa. Der IMT-Titer ging dem KBR-Titer ungefähr parallel. Bei Tieren mit Leberinfektionen lagen beide Titer wesentlich höher als bei den Tieren mit Darmamoebiasis. Beide Titer liefen auch hier parallel, zeigten sich aber unabhängig von der Größe der Necrose.
In einer anderen Versuchsreihe sensibilisierte FUKUHARA Kaninchen, indem er ihnen fünfmal 200 000 bis 400 000 Amoeben im Abstand von 5 Tagen intravenös spritzte. 10 Tage nach der letzten Injektion entnahm er den Tieren Blut und testete das Serum mit KBR, IMT und Präcipitationstest (PT). Die Antigene für KBR und PT verschaffte er sich, indem er Amoeben durch Schallvibration zerstörte. Die KBR zeigte sich noch bei Serumverdünnungen von 1:64 positiv, während der PT selbst bei unverdünnten Seren fast immer negativ ausfiel. Die Immobilisation erreichte 30 - 40 Minuten, nachdem er die Amoeben ins Antiserum gebracht hatte, ihr Maximum. Um diesen Effekt zu zeigen, durfte das Serum höchstens 1:2 verdünnt sein.
Von ähnlichen Versuchen mit dem IMT bei 1:5 verdünntem Antiserum berichtete NAKUMARA (1959). Er beschrieb eine merkliche Hemmung des Amoebenwachstums nach 3 bis 4 Tagen. Völligen Stillstand des Wachstums beobachtete er aber nie.

Bei vergleichenden Untersuchungen mit der KBR für Serum und Knochenmark von mit E.histolytica infizierten Menschen und Tieren zeigte sich, daß die Reaktionen des Knochenmarks öfter positiv waren und auch nach Abklingen der Infektion länger - allerdings nie mehr als 6 Wochen - positiv blieben (HEINZ et.al. 1958).

Interessant sind die Versuche SCHWARTZWELDERS und AVANT's (1952). Sie infizierten Hunde mit E.histolytica und ließen die Infektion entweder spontan oder mit Hilfe von Chemotherapeutika ausheilen. Danach versuchten sie die selben Tiere mehrmals mit dem gleichen oder einem anderen Amoebenstamm zu reinfizieren. Diese Versuche führten nur bei 5 von 29

Tieren zur Reinfektion mit dem homologen Stamm. 23 der gegen den homologen Stamm resistenten Tiere wurde ein heterologer Stamm überimpft. Davon ging keine Infektion an.
Die Dauer der ersten Infektion und die Methode, mit der sie beendet worden war, beeinflußten den Grad der Immunität nicht.
Weiterhin übertrugen die Autoren je 100 ml Blut refraktärer Tiere auf zehn gesunde Hunde, die anschließend mit zehn Kontrolltieren zusammen infiziert wurden. Bei den Kontrolltieren entwickelten sich mehr und deutlich schwerere Infektionen.

KESSEL et.al. (1961) veröffentlichten die Ergebnisse ihrer Untersuchungen mit dem Hämagglutinationstest bei Amoebiasis. Die Resultate entsprachen genau denen der KBR derselben Versuche.

Es gilt heute als sicher, daß im Verlauf einer Infektion mit E.histolytica im Wirtsorganismus Antikörper gebildet werden und nachweisbar sind. Negative Antigen-Antikörper-Reaktionen schließen eine Infektion jedoch nicht aus. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Antikörper ist von Tierart zu Tierart verschieden und variiert zwischen dem 3. und dem 14. Tag post infektionem. Da manche Autoren an stammspezifische Antikörper glauben, sollte als Antigen immer ein Gemisch mehrerer Amoebenstämme verwandt werden (MAGAUDDA-BORZI et.al. 1960).
Allerdings scheint die Antikörperbildung die Infektion nur kurz zu überdauern. Daher ist eine prophylaktische Therapie durch Aktivimpfung wohl nicht möglich. Passivimpfung scheint nach den Erfolgen bei Hunden aber möglich zu sein.

An s o n s t i g e n S e r u m v e r ä n d e r u n g e n findet sich im Tierversuch eine Verkleinerung des Eiweiß-Quotienten durch Abfall des Albumins und Anstieg des Globulins inclusive des γ-Globulins (HEINZ et.al. 1958), ATCHLEY et.al. 1961). In schweren Fällen teilen sich bei der Elektrophorese die α_2-Globuline in zwei Zacken (ATCHLEY et.al.1961).

Die weißen Blutzellen zeigen keine charakteristischen Veränderungen, falls keine Superinfektion mit virulenten Bakterien besteht (DIGILIO und MAZZITELLI 1954).

2) Auswirkungen auf den Gesamtorganismus

Von keinem Forscher wird angezweifelt, daß E.histolytica Endoenzyme besitzt, die nach dem Tod der Amoebe frei und in den Wirtsorganismus geschwemmt werden. Man versuchte daher, die Wirkung dieser Stoffe und der fraglichen Exotoxine der Amoebe auf verschiedene Organe des Wirts zu klären.
HARA et.al. (1955) froren dazu Amoebenkulturen ein, nachdem sie sie durch Antibiotica von ihren Begleitbakterien befreit hatten. Dann tauten sie die abgestorbenen Kulturen wieder auf, zentrifugierten sie und verwandten den Überstand als Toxinquelle. Damit impften sie Mäuse mit 8 - 50 Injektionen täglich subcutan. Nach Zeiträumen von einem Tag an aufwärts wurden die Tiere getötet und Leber, Milz, Niere und Herz mikroskopisch untersucht. H e r z und N i e r e zeigten nie irgendwelche Veränderungen. In M i l z und L u n g e fanden sich vermehrte Hämosiderinablagerungen, die auf verstärkte Hämolyse schließen ließen. Die auffälligsten Veränderungen betrafen die L e b e r . 1 - 2 Tage nach der Überimpfung sah man hypertrophierte Parenchymzellen mit Vakuolisierung von Plasma und Nucleolus, Mitochondriendegeneration und abnormen Mitosefiguren. Die Veränderungen verschwanden nach und nach und waren nach 10 Tagen kaum mehr zu sehen. Die Hypertrophie scheint jedoch länger bestehen zu bleiben, denn CARRERA und SADUN (1952) fanden bei ähnlichen Untersuchungen an Meerschweinchen, daß die Leber der Tiere mit Amoebenruhr - aber ohne Lebermetastasen - regelmäßig größer und schwerer ist als die von Kontrolltieren gleichen Alters und Gewichts.

Charakteristische M i l zveränderungen beschrieben BAKACS und JANKO' (1960) bei Katzen. Die Tiere waren mit Amoeben aus verschieden schweren Fällen menschlicher Amoebenruhr infiziert und kamen alle unter den Zeichen schwerster Ruhr ad exitum. Autoptisch zeigte sich die Milz regelmäßig vergrößert. Sie enthielt Amoeben und bot Zeichen der Sepsis.
Bei der Übertragung dieser Befunde auf andere Tiere ist jedoch wegen der ungewöhnlichen Anfälligkeit der Katze ge-

gen E.histolytica Vorsicht geboten. Das gleiche gilt für die von KRUSE und PASQUALE (1894) beschriebenen toxischen N i e r e n- und L e b e rschäden bei Katzen. MAIORCA und MAGAUDDA-BORZI (1961) spritzten weißen Mäusen Cytolisate von Amoebenkulturen intravenös und untersuchten die Organe dieser Tiere und Kontrolltiere nach 5,10,20 bzw. 30 Tagen. Sie fanden bei den überimpften Tieren Veränderungen der Milz und in geringem Umfang auch der L e b e r und N i e r e . Sie glauben aber, daß diese Veränderungen mehr auf Reaktionen gegen artfremdes Eiweiß als gegen spezifische Toxine der Amoebe beruhen.

Die Reaktionen nichtbefallener Organe auf eine Infektion des Gesamtorganismus mit E.histolytica scheinen also, wenn es solche überhaupt amoebenspezifisch gibt, das pathogenetische und klinische Bild der Amoebiasis nicht mitzubeeinflussen.

Pathogenitätsunterschiede

1) Die Pathogenität verschiedener Amoebenstämme

Es ist heute unbestritten, daß es verschiedene Stämme von E.histolytica gibt, die sich in ihrer Infektiosität, Pathogenität, der Größe ihrer Cysten und den Bedingungen, unter denen sie sich auf Kultur halten lassen, unterscheiden. Dieses war früher oft bestritten worden. Man wußte zwar, daß es beim Menschen verschieden schwere Verlaufsformen der Amoebenruhr gab, hielt diese Variationen aber für ausschließlich resistenz- und milieubedingt, da sich alle aus Ruhrstühlen gewonnenen Amoeben an Katzen als gleich pathogen erwiesen (MELENY und FRYE 1933,1935,1936,1937,1946, FAUST 1941, MATEVOSSIAN et.al.1941). Diese Erscheinung beruht darauf, daß manche Unterschiede in den Krankheitsverläufen wirklich rein wirtsbedingt sind, hauptsächlich aber auf der außergewöhnlichen Anfälligkeit der zu diesen Unterscheidungsversuchen verwandten Katze, die auf jede Infektion mit pathogenen Amoeben so fulminant reagiert, daß sich keine Unterschiede feststellen lassen (LEITMAN 1945, NEAL 1955,1956, NEAL und VINCENT 1956).

Der tatsächliche Verlauf einer Infektion mit E.histolytica ist das Resultat eines Wechselspiels zwischen der Pathogenität des Infektionsstammes an sich, der Virulenz der Darmbakterien, der Zusammensetzung des Darminhalts und der Resistenz des Wirts im allgemeinen. Daher ist es außerordentlich schwierig, aus der klinischen Symptomatik Schlüsse auf eine der Größen - hier die Pathogenität des Amoebenstammes - zu ziehen. Und selbst bei klinisch völlig stummen Verläufen braucht die Amoebe nicht apathogen zu sein, denn man weiß, daß selbst ausgedehnte Ulcerationen der Colonwand klinisch ganz symptomlos bleiben können (KESSEL 1928, HEGENER 1932, PAYNE 1845,).
Weiterhin ist bekannt, daß die Virulenz eines Amoebenstammes nicht immer gleich groß ist, vielmehr Schwankungen unterliegt, die keine äußere Ursache zu haben scheinen und bis

zu vorübergehender Apathogenität führen können. Der bleibende Verlust der Pathogenität scheint aber ein sehr selten auftretendes Ereignis zu sein (DE CARNERI 1958).

Trotz all dieser Schwierigkeiten lassen sich Pathogenitätsunterschiede einzelner Stämme aufweisen. So verursachen Amoeben aus symptomfreien menschlichen Überträgern bei Überimpfung auf Nager (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten), wenn überhaupt, immer kleinere und oberflächlichere Ulcera als Amoeben aus klinisch manifesten Infektionen (NEAL und VINCENT ;§&&, SCHENSNOVICH 1955, ROGOVA 1956).
Eine Reihe anderer Forscher versuchte, die G r ö ß e d e r A m o e b e n als Kriterium ihrer Pathogenität heranzuziehen. BRUMPT (1928) und später SPECTOR (1936), MELENY und FRYE (1938), SAPERO et.al. (1942) und OKAMOTO (1954) glaubten, daß die Rassen mit kleineren vegetativen Formen und Cysten weniger pathogen seien als die großen Rassen der E.histolytica. Doch zeigte FREEDMAN (1959) in Zuchtversuchen, daß die Größe der Cysten und der vegetativen Formen keine absoluten Kriterien eines Amoebenstammes sind, da sich verschiedene Zuchtzweige des selben Amoebenstammes in unterschiedlichen Medien zu deutlich unterschiedlicher Größe entwickeln können. Die tatsächliche Größe kann also sowohl genetisch als auch durch die Lebensbedingungen beeinflußt sein. Diese Beobachtungen brauchen den oben beschriebenen Zusammenhängen nicht zu widersprechen, falls Variationen der Pathogenität den durch das Milieu induzierten Größenveränderungen parallel gehen. Darüber finden sich in der Literatur aber keine Hinweise.

2) Der Pathogenitätsindex

Jeder Pathogenitätsindex eines Amoebenstammes ist an sich ein rein fiktiver Wert, der, wenn überhaupt, nur unsichere prognostische Schlüsse auf den Verlauf einer Infektion mit diesem Stamm zuläßt, denn das klinische Bild wird ja von vielen anderen Faktoren mitbestimmt (siehe oben). Eine Ausnahme bilden Stämme mit dem Index 0, d.h. Stämme, die völlig apathogen scheinen. Da eine Infektion mit solchen

Stämmen keinerlei Gefahr für den Empfänger der Infektion in sich birgt, müßten weder die Infektionskette unterbrochen, noch bestehende Infektionen therapeutisch angegangen werden. Diese "Sorglosigkeit" ist aber nur berechtigt, wenn solche Stämme wirklich immer apathogen bleiben und die beobachtete Apathogenität nicht nur eine vorübergehende Schwankungsphase darstellt. Daher bedarf der Pathogenitätsindex 0 einer besonders strengen Bestimmung, wobei sämtliche Faktoren zu berücksichtigen sind, die ein Wiederaufleben der Pathogenität begünstigen können. DE CANERI empfiehlt daher zur Diagnostik "dauernd avirulent" folgendes Vorgehen :

1.) der fragliche Amoebenstamm ist an mindestens 10 junge Ratten zu überimpfen.

2.) erscheint er bei allen apathogen, muß er zusammen mit der Bakterienflora eines virulenten Stammes 5-10 Leberpassagen bei Hamstern unterzogen werden.

3.) dann werden die Amoeben auf Kultur gehalten und intracäcal an 10 Ratten überimpft.

Stämme, die dann die Darmschleimhaut der Ratten nicht befallen, können als dauernd apathogen betrachtet werden.

Chemotherapie

Die Chemotherapie der tierexperimentellen Amoebiasis dient letztlich dem Ziel, neue, in vitro wirksame Amoebicide vor der Anwendung beim Menschen in vivo am Tier zu testen. Zur Auswertung so erhaltener Ergebnisse bedarf es einer bestimmten Erfahrung, inwieweit therapeutische Wirksamkeit bzw. toxische Begleiterscheinungen eines Mittels bei einzelnen Tierarten auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden dürfen. So werden am Tier zuerst einige Chemotherapeutika getestet, deren Wirkung beim Menschen schon bekannt ist. Aus der Reaktionsweise verschiedener Tiere auf b e k a n n t e Mittel lassen sich dann im Vergleich mit den Reaktionen des Menschen Schlüsse darauf ziehen, inwieweit die tierexperimentellen Ergebnisse n e u e r Mittel wohl auch für die Humanmedizin Gültigkeit haben werden. Sichere Voraussagen sind natürlich auch dann nicht möglich.

1) Die Bewertung des Therapieerfolges

Der Erfolg einer Behandlung läßt sich am besten aus den Unterschieden zu nicht behandelten Tieren derselben Infektionsreihe bestimmen. Dazu können verschiedene Kriterien herangezogen werden.
Beginnt man die Therapie vor der Infektion - quasi prophylaktisch - kann man die Unterschiede in der Häufigkeit einer erfolgreichen Infektion als Kriterium verwerten. Besteht die Infektion schon bei Beginn der Behandlung, können behandelte und unbehandelte Tiere nach verschiedenen Zeitabständen zur Autopsie gebracht und aus Größe und Zahl der Darmulcerationen und deren Unterschied zwischen beiden Tiergruppen die Wirksamkeit eines Mittels bestimmt werden.
Oder man wartet bei beiden Gruppen das Ende der Infektion durch Tod oder Ausheilung ab und vergleicht die Überlebensraten und die durchschnittliche Dauer der Infektion. Außerdem lassen sich noch aus der Zahl der Amoeben in Stuhlproben oder in intravitam entnommenen Geschabseln der

Darmschleimhaut Schlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie ziehen. Zu dieser Überwachung des Infektionsverlaufs eignen sich am besten die SVANDIZE - Fistel oder eine ihrer Varianten. (CHAUDHURI et.al. 1960).

2) Die Eignung bestimmter Versuchstiere

Aus ihren Behandlungsergebnissen mit einigen Standardamoebiciden (Diodoquin, Carbason, Chinoform, Emetin) schließen THOMPSON und LILLIGREN (1949), daß die Korelation zwischen menschlicher und caniner Ruhr so zufriedenstellend ist, daß der H u n d als gutes Testtier betrachtet werden kann. In der selben Versuchsreihe erwiesen sich Chloroquin und Camoquin, bei einigen Tieren auch Emetin, sowie 4 antibakterielle Mittel (u.a. Penicillin und Streptomycin) als völlig erfolglos.

Ebenfalls am H u n d testeten THOMPSON, MAC CARTHY et.al. (1956) 21 verschiedene Antibiotica, die sich in vitro gegen Amoeben wirksam gezeigt hatten. Von den in vitro hochwirksamen Actidone, Prodigioson, Streptothricin und Fumagillin fallen bis auf Fumagillin alle wegen ihrer Toxicität für eine Behandlung aus. Neomycin, Penicillin G, Streptomycin und Tetracyclin sind zwar nicht hochwirksam; da sie aber oral appliziert kaum toxisch wirken, scheinen sie gute Hilfsmittel neben einer spezifisch amoebiciden Therapie.

K a t z e n erwiesen sich als schlechte Testtiere. Emetin brachte nie Erfolge und die Reaktionen auf Diodoquin, Carbason und Chinoform waren von Tier zu Tier so verschieden, daß sich keinerlei Schlüsse ziehen ließen (DALE und DOBELL 1917, CLAMPIT 1948).

ANDERSON et.al. (1947) beobachteten, daß A f f e n sehr gut auf Carbasonoxyd und Arsenderivate ansprechen. Während der Behandlung kontrollierten die Autoren dauernd Herz-, Leber- und Nierenfunktionen der Versuchstiere und konnten an diesen Organen keine toxischen Nebenwirkungen beider Substanzen feststellen.

K a n i n c h e n scheinen gute Versuchstiere zu sein. Bei sofortiger und intensiver Behandlung mit Carbason, Emetin

Diodoquin oder den Antibiotica Aureomycin und Terramycin kommen fast alle Infektionen zur Ausheilung. Die brauchbarsten Testergebnisse bekommt man, wenn man die Behandlung innerhalb er ersten 4 Tage nach der Infektion beginnt (LUTTERMOSER, HASKIN et.al. 1952).

Versuche an M e e r s c h w e i n c h e n waren weniger befriedigend (TAYLOR und GREENBERG 1952). Auf Emetin, Quinolin, und Arsenderivate sprechen zwar alle Tiere gut an, die Reaktionen auf andere Amoebicide, wie Diodoquin, Carbason, Chinoform und Vioform waren jedoch von Tier zu Tier völlig verschieden.
Außer Fumagillin erwiesen sich alle getesteten Antiviotica als für das Meerschweinchen toxisch. Das Glycosid Simaroubidin zeigte die höchste therapeutische Wirksamkeit aller getesteten Mittel. Im Ganzen zeigten die Ergebnisse wenig Parallelen zu den Verhältnissen beim Menschen.

Die meisten Therapieversuche wurden an R a t t e n durchgeführt. Emetin war bei allen experimentell infizierten Tieren wirksam, zeigte jedoch bei verschiedenen Amoebenstämmen unterschiedliche Erfolge (JONES 1946, 1946, NEAL und VINCENT 1955). Gute therapeutische Erfolge kann man bei Ratten auch mit Carbason, Stovarsol, Diodoquin und Chinoform - den drei ersteren zumindest bei hoher Dosierung - erzielen (NEAL 1947, 1947).
Von gutem Ansprechen der Amoebeninfektion bei Ratten auf eine Mischung von 67 % Tetracyclin und 33 % Oleandomycin berichten LYNCH, MARGINSON und NELSON (1959).

Der Wert einer antibiotischen Therapie bei Ratten ist ungeklärt. Während JONES (1946) einmal Penicillin als gut wirksam fand, beobachtete er bei anderen Versuchen selbst bei hohen Dosen kaum einen Effekt (1946). Vielleicht erklärt sich dies aus der unterschiedlichen Rolle der Bakterienflora in beiden Versuchsreihen.

JONES (1952) versuchte emetinresistente Amoebenstämme zu züchten, indem er Amoeben aus emetin behandelten Ratten weiterverimpfte, den neuen Wirt wieder mit Emetin anbe-

handelte u.s.w. Nach 30 solcher Passagen zeigte sich noch kein Effekt im Sinne einer steigenden Resistenz der Amoeben.

Ein besonderes Problem stellen die s p o n t a n e n I n f e k t i o n e n d e r N a g e t i e r e mit E.muris dar. Diese Infektionen, die sich auf experimentelle Arbeiten mit E.histolytica sehr störend auswirken können, sind chémotherapeutisch äußerst schlecht befriedigend zu beeinflussen. Emetin und Carbason scheinen bei Ratten völlig unwirksam zu sein (NEAL 1949). PRUSS (1960) berichtet, daß diese Infektion gut auf Bemarsal anspricht, erwähnt aber nicht, ob dieses Therapeuticum E.muris ganz zum Verschwinden bringt. Carbason zeigte bei Mäusen bis zu Dosen von 300mg/kg überhaupt keinen Einfluß auf E.muris. Bei Dosen von 1500mg/kg nimmt die Zahl der Amoeben im Stuhl zwar ab, kommt aber nie völlig zum Verschwinden. (LARSH und CHATTEE 1948).
Die sicherste Therapie der E.muris Infektion ist immer noch die Prophylaxe durch Schnittentbindung und isolierte Aufzucht.

Zur Behandlung der Amoeben h e p a t i t i s erwies sich beim H a m s t e r Emetin, Chloroquin, Camoquin und Mepacrin recht erfolgreich. Dahingegen waren Carbason und die Antibiotica Aureomycin und Chloramphenicol kaum wirksam und ein Penicillin-Streptomycin-Gemisch zeigte überhaupt keine Wirkung (THOMPSON und REINERTSON 1951). VILLAREJOS (1962) behandelte Hamster mit Leberabscessen mit Cortison und fand keinerlei Einfluß dieses Mittels.

3) Erfolge verschiedener Chemotherapeutica

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die gebräuchlichsten Amoebenmittel - E m e t i n , D i o d o q u i n , C a r b a s o n und C h i n o f o r m - in den meisten Tierversuchen erfolgreich waren, wobei Emetin allerdings nur bei Nagern wirksam zu sein scheint. C h l o r o q u i n u n d C a m o q u i n bewährten sich gut bei Infektionen der Leber, schlecht dagegen bei solchen des Darms. Keines der in der gesichteten Literatur getesteten Amoebicide zeigte in der üblichen Dosierung toxische Nebenerscheinungen.

Es scheint aber besser, Emetin durch D e h y d r o - E m e t i n zu ersetzen, da dieses Derivat besser toleriert wird. Wie SCHWARTZ und RIEDER (1961) zeigten, liegt das daran, daß Dehydro-Emetin doppelt so schnell ausgeschieden wird wie Emetin.

Die Bedeutung der A n t i b i o t i c a u n d S u l f o n a m i d e läßt sich wegen der Widersprüchlichkeit einzelner Ergebnisse nicht eindeutig klären. Diese Widersprüchlichkeit hat ihre Hauptursache wohl in der mannigfachen Bedeutung der Bakterienflora für den Verlauf der Infektion mit E.histolytica, und der dadurch bedingten Vielzahl der Angriffspunkte für diese Mittel. Außerdem erwiesen sich einige dieser Mittel für bestimmte Tiere - vor allem Meerschweinchen und Ratten - toxisch.

Von den verwandten Tieren scheinen H u n d e u n d A f f e n , aber in ausreichendem Maße auch R a t t e n u n d K a n i n c h e n brauchbare Testtiere zu sein, da ihre Reaktionen auf einzelne Chemotherapeutica am besten denen des Menschen entsprechen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit wurde versucht, an Hand eines Sammelreferats der Literatur bis Ende 1962, die Ergebnisse der tierexperimentellen Amoebenruhr zusammenzustellen und ihre Bedeutung für die Erforschung der Amoebiasis des Menschen zu klären. Die sich in diesem Zusammenhang ergebenden Probleme wurden in 6 Gruppen (Infektionstechnik - Pathohistologie - Einfluß des Milieus - Reaktionen des Wirts - Pathogenitätsunterschiede - Chemotherapie) unterteilt und gesondert abgehandelt. An dieser Stelle folgt die Zusammenfassung der aus den bisherigen Tierexperimenten möglichen Schlussfolgerungen.

Infektionsmethoden

Die ganze Vielzahl der zur Infektion der Versuchstiere verwandten Methoden läßt sich in drei Grundtechniken einteilen: a) die orale, unblutige Applikation b) die rectale, unblutige Applikation c) die blutige Methode der Applikation mit Laparatomie und Injektion, mit der sich das Inoculum an jede beliebige Stelle des Wirtsorganismus bringen läßt. Dabei muß den natürlichen Verhältnissen insoweit Rechnung getragen werden, als zur oralen Infektion Cysten und zur direkten Inoculation in den Darm oder andere Organe vegetative Formen der Amoebe verwandt werden müssen. Orale Infektionen mit vegetativen Formen sind aber möglich, wenn diese in Gelatinekapseln verpackt sind.
Grundsätzlich lassen sich alle drei Techniken mit ihren möglichen Variationen (Magensonde, Darmrohr, Darmfistel, Ligatur des Anus) bei allen Tieren erfolgreich anwenden. Das sicherste Haften der Infektion resultiert immer aus der direkten intracäcalen Überimpfung der Amoeben. Jedoch sind bei manchen Tierarten (Affen, Hunde, Katzen) die Erfolgsraten nach der technisch einfacheren oralen oder rectalen Applikation so hoch, daß der Aufwand der Laparatomie überflüssig erscheint. Bei allen Versuchen zeigte sich, daß die

Anfälligkeit gegen E.histolytica mit steigendem Alter abnimmt, daß sich also junge, gerade entwöhnte Tiere am leichtesten infizieren lassen.
Um unabhängig von spontanen Metastasierungen der Darminfektion Leberamoebiasis zu erreichen, kann man das Inoculum direkt in die Leber, oder -allerdings mit weniger gutem Erfolg- in die Vena porta u. Vena mesenterica spritzen. Zumindest bei Hamstern besteht eine weitere, äußerst erfolgreiche Möglichkeit zur Leberinfektion in der Inoculation der Amoeben direkt in die freie Bauchhöhle. Überhaupt scheinen Hamster die zur Erforschung der Leberamoebiasis bestgeeigneten Tiere zu sein.

Bei allen Tierexperimenten ist auf die mögliche praeexperimentelle Durchseuchung der Versuchstiere mit Amoeben zu achten. Da sich diese Infektionen chemotherapeutisch kaum ausmerzen lassen, und ein großer Teil der Labortiere von ihnen ergriffen ist, bekommt man sicher infektionsfreie Tiere am ehesten durch Schnittentbindung und isolierte Aufzucht.

Histopathologie

Da die klinische Symptomatik der Amoebenruhr auf Nekrose und fetziger Abhebung der Darmschleimhaut beruht, und diese Erscheinungen vom Amoebenbefall abhängig sind, nannte SCHAUDINN diese Amoebe "histolytica". Die Erforschung der genauen Pathogenese dieser Darmveränderungen ist eine Domäne des Tierexperiments, da meist nur das Untersuchungsmaterial aus Tierinfektionen genügend schnell so fixiert werden kann, daß die intravitalen Verhältnisse gewahrt, und nicht durch postmortale autolytische Prozesse des Gewebes verfälscht werden können.
Die Amoebe scheint von sich aus das intakte Darmepithel befallen zu können, ohne auf Läsionen aus anderen Vorgängen angewiesen zu sein, da sie schon 24-90 Stunden nach der Infektion in der Darmschleimhaut zu finden ist, und hauptsächlich das Cäcum befällt, das durch die weichere Konsistenz der Stuhlmassen viel weniger Traumen ausgesetzt ist als etwa das viel seltener befallene Rectum.
Während dieses Befalls kommen Prozesse zur Beobachtung, die

offensichtlich fermentativ-cytolytischer Natur sind. Da sich Cytolysine aber nur in Alkoholauszügen aus Amoeben nachweisen lassen und weiterhin Amoeben im Gewebe beobachtet werden, in deren Umgebung keine Cytolyse stattgefunden hat, nimmt man an, daß E.histolytica das Epithel mechanisch mit Hilfe von Pseudopodien befallen und durchwandern kann und die nachgewiesenen Fermente Endoencyme des Parasiten sind. Da die Amoebe intakte, lebende Zellen nicht zur Nahrung verwenden kann, verhungert und zerfällt ein Teil der Amoeben im Gewebe. Dabei werden diese Endoencyme frei und dauen die umliegenden Zellen an. Diese sterben ab, zerfallen ihrerseits und werden so für die überlebenden Amoeben aufschließbar.

Es ist noch ungeklärt, ob diese Vorgänge schon in der Mucosa oder erst in der Submucosa stattfinden. Auf alle Fälle greifen diese Prozesse in dem lockeren Gewebe der Submucosa schnell um sich, so daß das darüberliegende Epithel unterminiert wird und die Ulcera in ihrer typischen Form der "Knopflöcher" oder "Ballonflaschen" entstehen. In der Submucosa entstehen so ganze Kanalsysteme, über denen sich die Mucosa in Fetzen abhebt. In der Regel werden diese Prozesse in der Tiefe von der Muscularis begrenzt. Bei sehr fulminanten Infektionsverläufen kann aber auch die Muscularis und die Serosa von der Necrose ergriffen werden und der Darm perforieren.
Die Entzündung der Lymphplaques der Darmwand beruht zum Teil auf dem Befall durch die Amoeben, zum Teil auf Befall durch Bakterien, denen Amoeben den Weg gebahnt haben. In Lymphknoten finden sich nur äußerst selten Amoeben.
Da die cytolytischen Vorgänge nicht bei allen Tierarten gleich stark ausgeprägt sind, scheint die Anfälligkeit des Gewebes bei einzelnen Tierarten unterschiedlich zu sein. Das erklärt wohl auch zum Teil die unterschiedliche Anfälligkeit gegen die Infektion mit E.histolytica an sich.

Die klinischen Erscheinungen geben keinen Aufschluß über das Bestehen oder Nichtbestehen einer Infektion, da die Amoeben bei manchen Individuen als reine Kommensalen im Darmlumen leben können und da weiterhin Träger selbst

großer Darmulcera klinisch völlig symptomfrei sein können. Bei Vergleichen der einzelnen Tierarten ergibt sich, daß die Infektion bei Katzen so fulminant verläuft, daß die klinischen und histologischen Bilder bei diesem Tier höchstens bei den Erkrankungen der Menschen Parallelen finden, deren allgemeine Abwehrkraft durch lange Dysenterie oder schwere interkurrierende Erkrankungen stark geschwächt ist. Ansonsten scheinen Epidemiologie und Pathologie der Amoebiasis bei Affen der Alten Welt am meisten denen der Erkrankung des Menschen zu entsprechen, da sich diese Tiere zwar sehr leicht infizieren lassen, aber nur zu einem sehr geringen Teil klinisch manifest erkranken und außerdem die histopathologischen Veränderungen gut denen des Menschen entsprechen.

Es gelang nie, Amoeben in anderen Organen (Dünndarm, Lunge, Blase) experimentell zur Ansiedelung zu bringen.

Einfluss des Milieus

Da Amoeben in sterilen Medien nur wenige Stunden überleben können, aber schon harmlose Bakterien genügen, um die Amoeben zum Befall der Darmwand zu befähigen, interessiert die Frage, wodurch und wohingehend die begleitende Bakterienflora die Amoeben beeinflußt.
Da der Ersatz der Bakterienflora durch Bakterienleichen es den Amoeben nicht ermöglicht, zu überleben, und weiterhin jede Veränderung der Faeces aus Tieren mit normaler Darmflora -wie erhitzen, dampfsterilisieren, filtrieren etc.- die Lebens- und Wachstumschancen der Amoeben in diesen Medien verringert, nimmt man an, daß die Amoebe auf Stoffwechselprodukte der Bakterien oder anderer Mikroorganismen angewiesen ist, um ihre Nahrungs- und Stoffwechselbedürfnisse befriedigen zu können. Aber nur wenige dieser postulierten Substanzen ließen sich bisher näher bestimmen. Es scheint sich aber vor allem im Stoffe des Glucose- und Glucosaminstoffwechsels -wie Ribonucleinsäuren- zu handeln.

Die Frage, ob die begleitende Bakterienflora auch die Pathogenität der Amoeben selbst beeinflusst, läßt sich heute wohl verneinend beantworten. Zwar verändern die Bakterien

das klinische Erscheinungsbild einer Infektion mit E.histolytica dadurch, daß sie unter Umständen Entzündungen verursachen, die die Widerstandsfähigkeit der Darmwand verringern und die Abheilung der Ulcerationen verhindern. Den Amoeben selbst scheinen sie aber nur dadurch zu dienen, daß sie ihnen einen Teil der erforderlichen Nährstoffe liefern, so daß die Amoeben überleben und die i h n e n innewohnende Pathogenität entfalten können.

Es ist bekannt, daß die Virulenz eines Amoebenstammes durch längeres Halten auf Kultur geringer wird. Dieser Virulenzschwund läßt sich durch mehrere, schnell aufeinanderfolgende Tierpassagen für eine begrenzte Zeit wieder rückgängig machen. Am besten siedelt man dazu die Amoeben in der Leber (von Hamstern) an, da man aus diesem Organ die Amoeben mit der gleichen Bakterienflora, die mit überimpft wurde, und nicht, wie bei Überimpfung in den Darm, mit einem ständig wechselnden Bakteriengemisch zurückbekommt.
Daneben zeigte sich, daß Pathogenitätsunterschiede gegenüber dem Darm und der Leber nicht immer parallel laufen.

Da, wie die Untersuchungen über den Bakterieneinfluß gezeigt haben, die Vitalität der Amoeben von der Zusammensetzung des sie umgebenden Milieus, also auch des Darminhalts abhängig ist, muß auch die Zusammensetzung der Nahrung des Wirts einen gewissen Einfluß auf den Verlauf einer Infektion mit E.histolytica haben. Bei entsprechenden Untersuchungen zeigte sich, daß bei KH-reicher und EW-armer Ernährung die Infektiosität der Amoeben steil ansteigt, während ihre Pathogenität in ähnlichem Maße abnimmt. Das umgekehrte Verhalten resultiert aus KH-armer und EW-reicher Ernährung. Diese Erscheinung läßt sich so erklären, daß eine EW-Mangel-Ernährung eine verminderte Sekretion der Pankreasencyme Amylase, Lipase und Trypsin und der Maltase des Darms verursacht. Durch den Mangel an Amylase und Maltase kann der Organismus die reichlich angebotene Stärke nicht völlig hydrolisieren. Daher gelangen Stärkepartikel bis ins Colon, und können dort von der Amoebe, die selbst Amylase und Maltase besitzt, zur Nahrung verwandt werden.

Infolgedessen halten sich die Infektionen in so ernährten Wirten gut. Die Amoeben brauchen, oder können aus Mangel an aus verhungerten Amoeben frei gewordenen Encymen, die Darmwand aber nicht befallen.
Bei jeder Diätform ist nicht nur deren Wirkung auf die Amoeben, sondern auch auf den Wirt zu beachten. So beruht die Verschlimmerung der Amoebiasis bei vitaminarmer Diät nicht auf einer Beeinflussung der Amoeben sondern auf einer Schwächung des Wirts. Noch extremer sind die Zusammenhänge bei der früher zur leichteren Infizierbarkeit des Hundes oft verfütterten Büchsenlachsdiät. Neure Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß diese Diätform allein schon genügt, um beim Hund das vollständige klinische Bild einer Darm-"Amoebiasis" zu erzeugen.
Die Wirkung vieler Reagentien, wie Galle, Bilirubin, Crotonöl, beruht darauf, daß jede Irritation der Darmschleimhaut die Anfälligkeit des Gewebes gegen den Befall der Amoebe erhöht. In diesem Zusammenhang wird auch dem $MgSO_4$-Gehalt des Wassers der Sahara ein Einfluß auf die dortige Epidemiologie zugeschrieben. Ungeklärt ist, warum Cholesterol in den Kulturmedien die Pathogenität der Amoeben steigert. Ebenso ungeklärt ist, warum intraperitoneale Insulininjektionen die Resistenz der Leber gegen E.histolytica erhöhen.

Reaktionen des Wirts

Beobachtungen am Menschen und Tierexperimente zeigen, daß der Wirtsorganismus eine Amoebeninfektion mit der Bildung spezifischer Antikörper beantwortet. Diese lassen sich, von Tierart zu Tierart verschieden, ab dem 3. bis 14. Tag nach Überimpfung der Amoeben nachweisen. Dabei zeigen Komplementbindungs-Reaktion, Haemaglutinationstest und Immobilisationstest weitgehend parallel laufende Ergebnisse. Der Präcipitationstest fällt selbst bei schweren Infektionen fast immer negativ aus, und scheint daher unbrauchbar. Über die Genauigkeit der anderen oben erwähnten Tests (KBR, HAT, IMT,) liegen unterschiedliche Beobachtungen vor. CRAIG berichtet, daß nur 1,4% der Patienten mit negativen KBR Amoeben im Stuhl ausscheiden, während FUKUHARA bei Tierexperimenten

beobachtete, daß die KBR bei oberflächlichen Ulcerationen der Darmschleimhaut meist negativ bleibt und erst positiv wird, wenn die Geschwüre die Submucosa erreicht haben. Negative Reaktionen schließen jedenfalls eine Infektion mit E.histolytica nicht aus.
Aus Infektionen der Leber resultieren wesentlich höhere Titerwerte als aus solchen des Darms. Weiterhin reagiert das Knochenmark nach Infektionen öfter und länger positiv als das Serum. Da die Serum-Reaktionen spätestens 4 Wochen und die Knochenmarksreaktionen spätestens 6 Wochen nach der Erkrankung negativ werden, scheint die Antikörperbildung die Infektion nur kurz zu überdauern. Daher läßt sich durch prophylaktische Aktivimpfungen wohl kein längerer, brauchbarer Schutz erreichen. Passivimpfungen akut infektionsgefährdeter Individuen vermögen jedoch, nach Beobachtungen beim Hund, die Erkrankung zu erleichtern oder ganz zu verhindern.
Da manche Autoren annehmen, daß die gebildeten Antikörper stammspezifisch sind, sollten Testseren Antigene mehrerer Amoebenstämme enthalten.
Elektrophoretisch zeigen die Seren erkrankter Tiere eine Verkleinerung des EW-Quotienten durch Abfall der Albumine und Anstieg der Globuline. Bei schweren Fällen teilen sich die Globuline in 2 Zacken.
Erhöhte Leukocytenzahlen beruhen auf Superinfektion durch virulente Bakterien.

Von anderen, nicht selbst befallenen Organen des Wirts zeigen nur Milz und Leber geringgradige Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie, die aber weder amoebiasisspezifisch sind, noch die Pathogenese und Symptomatik der Erkrankung beeinflussen.

Pathogenitätsunterschiede

Man weiß heute, daß es Amoebenstämme unterschiedlicher Pathogenität gibt. Da aber einerseits die Pathogenität eines Amoebenstammes offensichtlich spontanen Schwankungen unterliegt, die bis zur Apathogenität gehen können, und andererseits der effektive Infektionsverlauf von einer

Reihe anderer Faktoren mitbestimmt wird, läßt der Pathogenitäts-Index eines Stammes nur sehr vage Schlüsse auf den tatsächlichen Verlauf der Infektion zu. Bei Stämmen, die apathogen erscheinen, bedarf es wegen der therapeutischen und seuchenhygienischen Konsequenzen einer besonders strengen Bestimmung des Index O, wobei sämtliche Faktoren zu berücksichtigen sind, die ein Wiederaufleben der Pathogenität begünstigen können.

Chemotherapie

Zwar dient die Chemotherapie der experimentellen Ruhr letztlich dazu, n e u e Mittel vor ihrer Anwendung am Menschen im Tierversuch testen zu können. Dazu bedarf es aber gewisse Vergleichsmöglichkeiten, inwieweit die bei bestimmten Tieren gefundenen Ergebnisse Rückschlüsse auf die Wirkung eines Mittels beim Menschen zulassen. Daher werden am Tier auch immer wieder Mittel getestet, deren Wirkung auf den Menschen bekannt ist.
Von den gebräuchlichsten Chemotherapeutica der Amoebiasis sind Diodoquin, Carbason und Chinoform auch bei den meisten Tieren gut wirksam. Emetin zeigt nur bei Nagetieren Erfolge, die denen dieses Mittels beim Menschen ungefähr entsprechen. Chloroquin und Camoquin bewähren sich gut bei Infektionen der Leber, schlecht jedoch bei solchen des Darms.
Innerhalb der üblichen Dosierung zeigt keins dieser Mittel im Tierversuch irgendwelche toxischen Nebenerscheinungen. Es empfiehlt sich aber, Emetin durch Dehydro-Emetin zu ersetzen, da dieses Derivat doppelt so schnell aus dem Organismus ausgeschieden und daher auch in höheren Dosen besser toleriert wird. Die Entwicklung emetin-resistenter Amoebenstämme ließ sich im Experiment nicht provozieren, und ist daher wohl auch spontan kaum möglich.
Über die Wirkung von Antibiotica und Sulfonamiden liegen sehr widersprüchliche Beobachtungen vor. Dies liegt nicht zuletzt an der mehrfachen Beeinflussung des klinischen Bildes der Amoebiasis durch die begleitenden Bakterien und damit den verschiedenen Angriffsmöglichkeiten dieser Mittel.

Mehrere, in vitro hoch wirksame Substanzen dieser Gruppe erwiesen sich im Tierversuch als toxisch. Besonders anfällig sind dabei Ratten und Meerschweinchen.
Als Testtiere zu Therapieversuchen eignen sich am besten Affen und Hunde, aber in ausreichendem Maße auch Ratten und Kaninchen, da die Amoebenruhr dieser Tiere therapeutisch ganz ähnlich reagiert wie die des Menschen.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. L. F i s c h e r
herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Durchsicht der Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Dipl.Biol.Dr.W. K r e t s c h m a r ,
der oft durch Rat und Anregung meine Arbeit erleichterte und förderte.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

ANDERSON,H.H.;JOHANSTONE,H.G.;HANSEN,E.L. (1947): Experimental Chemotherapy of Amoebiasis. Amer.J.Trop.Med.27:153

ANDREWS,J.;ATCHLEY,F. (1932): Negativ occult blood tests in carriers of dysentery producing Entamoeba histolytica. J.A.M.A. 99:1340

ATCHLEY,F.O. (1936): Experimental infection of rats with E.histolytica. Am.J.Hyg. 23:410

ATCHLEY,F.O.;AUERHEIMER,A.H.;WASLEY,M.A. (1961): Electrophoretic Studies of Blood Serum Proteins in Guinea Pigs, inoculated with E.histol. J.Parasitology 47:297

BAETJER,W.A.;SELLARDS,A.W. (1914): Continous propagation of amoebea dysentery in animals Bull.John Hopkins Hosp.25:1

BAKACS,T.;JANKO',M. (1960): Histopathological Findings in Cats infected with E.histol. Acta Microbiologica Budapes 196

BALSAM,T.;SHAFFER,J.G. (1958): The Effect of Variable Bacteria on the Capacity of a Strain of Large-Race E.histol. to produce Abscesses in the Hamster Liver Amer.J.Trop.Med.Hyg.1958 7,

BAUGE'R. (1953): Statistiques comparatives de l'amibiase en milieu militaire et en milieu civil autochtone au Nord Vietnam au cours des trois années 1950,51,52 Extreme Orient Med.Hanoi,6:

BARLETT,G.B.: (1917): Pathology of Dysentery in the Mediterranean Expeditonary Force 1915 Quart.J.Med. 10:185

BAUCHE,J.;MOTAIS,F. (1920): Sur un nouveau cas de dysenterie amebienne du chien Bull.Soc.path.exot. 13:161

BEAVER,P.;ARTIGAS,J. (1961): Salmon Diet in relation to Amebic Colitis in the Dog Amer.J.Trop.Med.Hyg. 10:812

BEAVER,P.C.;JUNG,R.C.;SHERMAN,H.J.; READ,T.R.;ROBINSON,T.A. (1956) Experimental E.histol.Infektions in Man Amer.J.Trop.Med.Hyg. 5:1000

BOCK,M.;MUDROW-REICHENOW,L. (1955): Experimentelle Untersuchungen über E.histol. Ztschr.f.Tropenmedizin u. Parasit. Stuttgart 6:334

BOECK,W.C. (1933): Amebic invasion of lymphoid tissue and its probable clinical significance Ann.Int.Med. 6:1546

BOND,V.P.;BOSTICK,W.;HANSEN,E.L.;ANDERSON,H.H. (1946): Pathologic Study of Natural Amebic Infektion in Macaques Amer.J.Trop.Med. 26:625

BOYD,J.S.K. (1931): Notes on outbreak of amoebic dysentery occuring among hounds of Bangalore hunt J.Roy,Army M.Corps 56:1

BRUG,S.L. (1919): De entamoeba von de rat Geneesk.tijdschr.v.Nederl. Indie 59:1

BRUMPT,E. (1928): Differentiation of human intestinal amoebae with four-nucleated cysts Tr.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 22:101

BRUMPT; SANG,H.T. (1961) Données relatives a l'épidemiologie de l'amibiase Bull.Soc.path.exot. 3:466

CARAVAILLO,R.;SAUTET,J. (1926): Recherches experimentales sur quelques localisations extra-intestinales de l'amibose Ann.de parasitol. 4:349

DE CARNERI (1958): Studies on the Virulence of E.histol. Restoration of Virulence to Rat of two Strains after apparent Loss of Pathogenicity Giorn.di Malattie Infective Parasit. 10:798

DE CARNERI (1958): Studies on Virulence of E.histol. Cyclical Variations in the Virulence of a Strain of E.histol. in the Intestinal Infection of Rats following Serial Passages in vitro and through Hamster Liver Riv.di Parassit. Rome Jan. 19 :7

DE CARNERI ( ): Differentiation of Stable Non Pathogenic Strains of E.histol.from Strains Pathogenic Strains in the Avirulent Phase.

CARRERA,G.M.;SADUN,E.H. (1952): Hepatomegaly in Human and Experimental Amebic Colitis Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:962

CARRERA,G.M.;SADUN,E.H.;FAUST,E.C. (1952): The Effect of Protein deficient Diets on the Susceptibility of Guinea Pigs to Inwith E.histol. Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:966

CARRERA,G.M.; FAUST,E.C. (1949): Susceptibility of guinea pig to Endamoeba histolytica of human origin Amer.J.Trop.Med. 29:647

CASTELLANI (1908): Note on liver abscess of amoebic origin in monkey Parasitology 1:101

CHANG, S.L. (1945): Studies on E.histol. V) On the Decrease of Infectivity and Pathogenicity for Kittens of E.histol. during prolonged in Vitro Cultivation and Restoration of these Characters following Encystment and Direct Animal Passage J.Infect.Dis. 76:126

CHATTON,E. (1918): Les caracteres de l'amibiase intestinale du cobaye a E.dysentericae; localisation caecal, absence de dysenterie, importante reaction hyperplaseque Bull.Soc.path.exot. 11:23

CHATTON,E. (1917): Réalisation experimentale chez le cobaye de l'amibiase intestinale à E.dysentericae Bull.Soc.path.exot. 10:794

CHORINE,V.;TANGUY,Y. (1945): Influence du régime alimentaire sur le parasitisme intestinal Bull.Soc.path.exot. 38:42

CHANG,S.L. (1945): Studies on E.Histol. V. On the decrease in infectivity and pathogenicity for Kittens of E.histol. during prolonged in vitro culivation and restoration of these charakters following encystment and direct animal passage J.Inf.Dis. 76:126

CHAUDHURI,R.N.;SAHA,T.K.;ROY,N. (1958): Experimental Amebiasis - a New Approach Amer.J.Trop.Med.Hyg. 7:644

CHAUDHURI,R.N.; SAHA,T.K.;ROY,N. (1960): Amebiasis - An experimental Study Amer.J.Trop.Med.Hyg. 9:506

CLAMPIT,J.M. (1948): Comparative Therapy of Infections in the Kitten Amer.J.Trop.Med. 28:289

CLEVELAND,L.R.;SANDERS,E.P. (1930): The virulence of a pure line and several strains of E.histol.for the liver of cats and the relation of bacteria, ulceration and liver passage to virulence. Amer.J.Hyg. 12:569

COUNCILMAN,W.T.; LAFLEUR,H.A. (1891): Amoebic dysentery John Hopk.Hosp.Rep. 2:395

CRAIG,C.F. (1905): Etiology of amebic infektion of intestine and liver Internat.Clin 4:242

CRAIG,F. (1927): Hemolytic cytolytic and complement-binding properties of extracts of E.histol. Amer.J.Trop.Med. 7:225

CRAIG,C.F.;KAGY,E. (1933): Study on complement fixation in experimental amebiasis in dogs Amer.J.Hyg. 18:202

DALE,H.H.;DOBELL,C. (1917): Experiments on therapeutics of amoebic dysentery J.Pharmacol. Exper.Therap. 10:299

DAVIDSON,A. (1909): Amebic dysenteriy, in "A System of Medicine" by C. Albert and H.D. Rolleston
New York, Macmillan 2:527

DARLING,S.T. (1913): Report of a case of naturally acquiered Ent-amoebic dysentery in dog Proc.M.A.Isthmian Canal Zone 6:60

DESCHIENS,R. (1938): Le role de la flore bacterienne associee a l'ambe dysenterique dans L'amibiase
Ann.Inst.Pasteur 61:5

DESCHIENS,R. (1938): Affinite alimentaire de l'amibe dysenterique pour la bilirubin Bull.Soc.Path.Exot. 31:626

DESCHIENS,R.; DECOURT Ph. (1938): Action favorisante d'une colite toxique sur l'adaptation pathogène de l'amibe dysenterique
C.R.Soc.Biol. 128:1016

DIGILIO,V.;MAZZITELLI,L. (1954): L'eosinofilia nell' amebiasi
Acta Med. Italica 9:188

DOBELL,C. (1931): Researches on intestinal protozoa of monkeys and man: an experimental study of histolytica-like species of entamoeba living naturally in macaques
Parasitology 23:1

DOPTER, C.H.A. (1907): Anatomie pathologique de la dysenterie amibienne Arch.de med exper et d'anat. path. 19:505

DOPTER,C.H.A. (1907): Sur quelques points relatif a l'action pathogende l'amibe dysenterique
Ann.Inst.Pasteur 19:505

EICHHORN,A.;GALLAGHER,B.; (1916): Spontaneous amebic dysentery in momkeys J.Infect.Dis. 19:395

ELLENBERG,M. (1946): Amoebiasis: role of bacteria in symptomatology, sigmoidoscopic findings in symptomatic and asymptomatic cases. Effect of sulfadiazine on symptoms and sigmoidoscopic findings Amer.J.Digest.Dis. 13:356

ELY,L.W.;REED,A.C.;WYCKOFF,H.A. (1922): Amoebas cause of secound great type of chronic arthritis. Preliminary note.
California State J.Med.20:59

ENTNER,N.;HALL,N.C. (1955): Some Aspects of Carbohydrate Metabolisme of E.histol. Exper.Parasit. New York 4:92

FAUST,E.C. (1930): Experimental acute amebic colitis in dogs
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 27:908

FAUST,E.C. (1931): Study of canine amebic colitis
Puerto Rico J.Pub.Health a. Trop.Med. 6:391

FAUST,E.C. (1932): Experimental amebiasis in dogs
Amer.J.Trop.Med. 12:37

FAUST,E.C.(1941): Recent laboratory work throwing light on clinical amebiasis Rev. Gastroenterol 8:197

FAUST,E.C.;HEILBRUNN,I.;LEWIS,R.;MURRAY,M.L. (1946): Differences in Culturability, Infektivity and Pathogenicity of Human Strains of E.histol. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 63

FAUST,E.C.;KAGY,E.S. (1934): Studies on pathology of amebic enteritis in dogs Amer.J.Trop.Med. 14:221

FAUST,E.C.;KAGY,E.S. (1934): Studies on effekt of feeding ventriculin, liver extrakt and raw liver to dogs experimentally infected with E.histol.
Amer.J.Trop.Med. 14:235

FAUST,E.C.;READ,T.R. (1939): Capacity of E.histol. of human origi to utilize different types of starches in its metabolism
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 8:293

FAUST,E.C.;SCOTT,L.C.;SCHWARTZWELDER,J.C. (1934): Influence of certain foodstuffs on lesions of E.histol.infection
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 32:54

FAUST,E.C.;SCHWARTZWELDER,J.C. (1935): Effekt of continous passag of E.histol.through experimental dogs
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 32:95

FISCHER,W. (1918): Amoebae and dysentery
China M.J. 32:13

FUKUHARA,F. (1960): Immunological Studies on E.histol. III) Relationship between the Immunological Reactions and the Pathology of Animals inoculated intracaecally or intra hepatically with E.histol.
Japanese J.Parasit. 9:239

FULTON,J.D.;JOYNER,C.P.(1948): Natural Amoebic Infections in Laboratory Rodents Nature 10:66

GOODWIN,L.G.;HOARE,C.A.;SHARP,T.M. (1948): The chemotherapie of amoebiasis Brit.J.Pharmacol. 3:44

HARA,K.;TAKAGI,K.;OKA,S.;NAGASAWA,Y.;SAWADA,T. (1955): Studies on the Toxic Effekt of E.histol. on the Parenchymal Organs of Mice Gunma J.Med.Sci. 4:201

HARIKASUTA,C. (1954): The pathogenesis of amebic infection with spezial reference to E.histol.infection
Ph.D.thesis Univ.Liverpool

HARRIS,H.F. (1898): Amoebic dysentery Am.J.M.Sc. 115:384

HARRIS,H.F. (1900-01): Experimental dysentery in dogs with exhibitions of microscopic specimes
Proc.Path.Soc.Philadelphia 4:191

HEGENER,R.;JOHNSON,C.M.;STABLER,R.M. (1932): Host-parasite relations in experimental amoebiasis in monkeys in Panama
Amer.J.Hyg. 15:394

HEINZ,H.J.;MAC NAB,G.M.;FREEMAN,F. (1958): The role of Bone Marrow in Antibody Production in Amoebiasis
South African J.Med.Sci. 23:13

HILKER,D.M.;SHERMAN,H.J.;WHITE,A.G. (1957): Starch hydrolysis by E.histol.
Exp.Parasitol. 6:459

HIYEDA,K.;SUZUKI,M. (1932): Pathological studies of human amoebic ulcers, especially those of carriers
Amer.J.Hyg. 15:809

HIYEDA,K. (1930): Pathological-anatomical studies on experimental amoebiasis in kittens Amer.J.Hyg. 12:401

HLAVA,J. (1887): O uplavici Predbezne sdeleni
Casopis lekaruv ceskych 26

HUBER,J.C. (1909): Untersuchungen über die Amoebendysenterie
Ztschr.f.klin.Med. 67:262

HUNNINEN,A.B.;BOONE,H.A. (1957): Studies on the pathogenicity of various strains of E.histol. in the rabbit
Amer.J.trop.Med.Hyg. 6:32

JARULIMINTA,R. (1962): The encyme systems of pathogenic protozoa including E.histol. with refernece to the basis of pathogenicity Univ.Liverpool

JARULIMINTA,R.;MAEGRAITH,B.G. (1961): Intestinal amoebiasis associated with amoebic liver abscess produced by intracaecal inoculation of. E.histol.in hamsters
Ann.Trop.Med.a.Parasit. 55:383

JARULIMINTA,R.;MAEGRAITH,B.G. (1962): The Induction of Amoebic liver Abscess in Hamsters by the intraperitoneal inoculation of throphozoites of E.histol.
From the Department of Tropical Medicine Liverpool School of Tropical Medicine

JOHNSON,C.M. (1941): Observation on natural infections of E.histol. in Ateles and Rhesus monkeys
Amer.J.Trop.Med. 21:49

JONES,W.R. (1946): Infection of rats with E.histol.
Ann.Trop.Med. 40:130

JONES,W.R. (1952): Experimental Attempt to Induce Drug-Resisten in E.histol. Exper.Parasit. New York 1:11

JOSEPHINE,M. (1958): Experimental Studies on E.histol. in Kitte
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 7:158

ISHII,Y. (1952): On the Influences of Constipation upon the experimental Infection of E.histol. in Rats
Kitasato Arch.Exper.Med.25:1

JÜRGENS (1907): Die Amoebenenteritis und ihre Beziehung zur Dys terie Ztschr.f.exper.Path.Therap. 4:769

KARLSON,J.L.;JAMES,M.B.;ANDERSON,H.H. (1952): Studies on Nutritional Principlrs for E.histol.in Autoclaved Bact.Cells
Exper.Parasit. New York 4:34

KARTULIS,S. (1885): Über Riesenamoeben bei chronischer Darmentzündung Virchows Arch.F.path.Anat. 99:145

KARTULIS,S. (1886): Zur Aetiologie der Dysenterie in Aegypten
Virchows Arch.f.path.Anat. 105:521

KARTULIS,S. (1891): Einiges über die Pathogenese der Dysenterie amoeben Zentralbl.f.Bakt. 9:365

KARTULIS,S. (1904): Gehirnabscesse nach dysenterischen Leberabscessen Zentralbl.f.Bakt. 37:527

KESSEL,J.F. (1923): Method of obtaining amoeba-free rats for experimental Infektion with intestinal amoebae
Univ.California Publ.Zool. 20:401

KESSEL,J.F. (1923): Experimental infektion on rats and mice with common intestinal amoebae of man
Univ.California Publ.Zool 20:409

KESSEL,J.F. (1928): Amoebiasis in kittens infected with amoebae from acute and "carrier" human cases with tetranucleate amoeba of monkey and of pig
Amer.J.Hyg. 8:331

(1961)
KESSEL,J.F.;LEWIS,W.P.;MA,S.;KIRN,H. Preliminary Report on a Hemagglutination Test of Entamoeba histolyfica

KOFOID,C.A.;BOYERS,L.M.;SWEZY,V. (1922) Amoebiasis in relation to arthritis deformans or to Hodgkin's disease
Proc.N.Y. Path.Soc. 22:120

KONDO,H. (1939): Investigation of amoebic dysentery; experimental studies of amoebic liver abscesses in dogs
J.Orient Med. 31:2

KOVACS,F. (1892): Beobachtungen und Versuche über die sogenannte Amoebendysenterie Ztschr.f.Heilkunde 13:509

KRUPP,I.M. (1956): Amoebic Invasion of the Liver of Guinea Pigs infected with the Larvae of a Nematode
Exper.Parasit. New York 5:421

KRUPP,I.;FAUST,E.C. (1959): Parasitologic Surveys Cali, Departamento del Valle, Colombia
IV) Experimental Study in Guinea Pigs of Pathogenic Capacity of E.histol. from infected Persons in Ward Silve, Cali J.Parasitology 45:449

KRUSE,W.;PASQUALE,A. (1894): Untersuchungen über Dysenterie und Leberabscesse Ztschr.f.Hyg.u.Infrktionskr.16:1

KUENEN,W.A. (1909): Die pathologische Anatomie der Amoebiasis
Arch.f.Schiffs-u.Tropen Hyg. 13:435

LARSH,J.E.; CHAFFEE,E.F. (1946): The Effectiveness of Carbasone in rendering Young Mice free of Intestinal Protozoa
Science 24:725

LARSH,J.E. (1952): The Effect of a Blacktongue-Producing Diet on Experimental Amoebiasis in Dogs
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:970

LEITMAN,M.Z. (1945): The Virulence of Various Strains of the Dysentery Amoeba and the Effect of Bile on the Infestation by Protozoa Med.Parasit.a.Parasitic.Disc. Moscow 6:39

LÖSCH,F. (1895): Massenhafte Entwicklung von Amoeben im Dickdarm
Virchows Arch.f.path.Anat.65:196

LUTTERMOSER,G.W.;PHILLIPS,B.P. (1952): Some Effects of Cultural Associates on the Infextivity of a Strain of E.histol. for the Rabbit Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:731

LUTTERMOSER,G.W.;HASKINS,W.T.;COLEMAN,N.;JUMPER,J.R. (1952): Experimental E.histol.Infections in Rabbits with Reference to Chemotherapy
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:162

LYNCH,K.M. (1915): Rat, a carrier of dysenteric amoeba
J.A.M.A. 65:2232

LYNCH,J.E. (1957): Histological Observations on the Influence of a Special Diet used in Experimental Amoebiasis in Guinea Pigs
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 6:813

MACFIE, J.W.S. (1915): Case of dysentery in monkey, in wich amoebae and spirochetes were found
Ann.Trop.Med. 9:507

MACFIE,J.W.S. (1916): Urinary amebiasis
J.Trop.Med. 10:291

MAEGRAITH,B.G.; HARINASUTA,C. (1953): Experimental Amoebiasis in the Guinea Pig
Trans.Roy Soc.Trop.Med.a.Hyg. 47:582

MAEGRAITH,B.G.;HARINASUTA,C. (1954): Experimental Amoebic Infection of the Liver in Guinea-Pigs
I) Infection via the Mesenteric Vein and via the Portal Vein
Ann.Trop.Med.a.Parasit 48:421
II) Abscess Formation in Animals with Persistent Intestinal Lesions
Ibid 434

MAGAUDDA-BORZI,L.;PENNISI,L.;BERTUCCI,B. (1960): La sierologia dell'amebiasi
Riv.di Parassit.Rome 1960 21:249

MAIORCA,G.;MAGAUDDA-BORZI,L. (1961): Reperti istopatolgici da inoculatione di criolisati purificati di E.histol.
Riv.di Parassit.Rome 12:81

MATEVOSSIAN,S.;SARKISSIAN,M.;MARKARYAN,A. (1941): Existence of strains of E.histol. with different virulence
M.Parasit. a. Parasitic Dis. 10:264

MAYER,M. (1919): Klinische, morphologische u. experimentelle Beobachtungen bei Amoebenerkrankungen
Arch.f.Schiffs.-u.Tropen Hyg. 23:172

MAST,S.O.;ROOT,F.M. (1916): Observations on ameba feeding on rotifers, nematodes and ciliates, and their bearing on surface tension theory
J.Exper.Zool 21:33

MARCHOUX,M. (1900): Note sur la dysenterie des pays chauds
Compl.rend.Soc.biol.Cong. internat.de med pp 95

MARTIN,D.L. (1930): Lesion of experimental amebic dysentery
Arch.Path. 10:531

MELENEY,H.E. (1946): Relacion entre el tipo clinico de la amibiasis, las cepas de Endamoeba histolytica y los distintos malios de cultivo Kuba 2:57

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1935): Studies of E.histol.and other intestinal protozoa in Tennessee; further observations on pathogenicity of certain strains of E.histol. for kittens Amer.J.Hyg. 21:422

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1933): Studies of E.histol.and other intestinal protozoa in Tennessee; a comparaison of 5 strains of E.histol. with reference to their pathogenicity for kittens Am.J.Hyg. 17:637

MELENEY, H.E.;FRYE,W.W. (1934): Histopathology of intestinal amoebiasis in kitten and man Am.J.Hyg. 20:48

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1936): Effect of various suspending media on pathogenesis and phagocytic activity of E.histol Am.J.Hyg. 24:414

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1937): Pathogenicity of 4 strains of E.histol. from Chicago Am.J.Digest.Dis.a.Nutrition 4:37

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1937): The effect of direct animal passage on Pathogenicity of E.histol. for kitten Am.J.Hyg. 24:313

MELENEY,H.E.;FRYE,W.W. (1938): Pathogenicity of strain of small race of E.histol. Am.J.Hyg. 27:580

MENKIN,V. (1940): Dynamics of inflammation. An inquiry into Mechanismus of Infectious Processes New York Macmillan p. 244

MILIER,M.J. (1952): The Experimental Infection of Macca mulatta with Human strains of E.histol. Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:417

MUDROW-REICHENOW,L. (1956): Spontanes Vorkommen von Amoeben und Ciliaten bei Laboratoriumstieren Ztschr.f.Tropenmed.Parasit. Stuttgart 7:198

MUSGRAVE,W.E. (1931): Amrbiasis; clinical study Am.J.Trop.Med. 11:469

MUSGRAVE,W.E.;CLEGG,M.T. (1904): Amebas, their cultivation and etiologic significance Manila P.J. 8

MORITA,Y. (1939): Investigations on amoebic dysentery J.Orient.Med. 28:37

NAKUMARA,M.;BAKER,E.E. (1956) Nutritional Requirements of E.histol. Am.J.Hyg. 64:12

NEAL,R.A. (1949): Entamoeba muris:a Complicating Faktor in the Experimental Infection of Rats with E.histol.
(Correspondence) Nature 15:99

NEAL.R.A. (1951): The Duration and Epidemiological Significance of E.histol. Infections in Rats
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.a.Hyg
45:363

NEAL,R.A. (1954): The influence of encystation upon the virulence of E.histol. in rats
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.
48:533

NEAL,R.A. (1955,1956): Strain variations in E.histol.
I) Correlation of Invasivness in Rats with the Clinical History and Treatment of the Experimental Infektion Parasitology 1955
45 Nos. 1/2:152
II) The Effect of Serial Liver Passage on The Virulence
Parasitology 1956 46 Nos.
1/2:173
III) The Influence of Bakterial Flora on Virulence to Rat
Parasitology 1956 46 183

NEAL,R.A. (1956): Proteolytic Enzymes in E.histol.
(Correspondence) Nature 15:5

NEAL,R.A. (1957): Virulence in E.histol.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.a.Hyg
51:303

OKAMOTO,I. (1953): A Comparaison of Strains of E.histol. with special reference to their Pathogenicity
Kitasato Arch.Exper.Med.26:8

OKAMOTO,I. (1954): On the Influence of Clostridium perfringens upon the Experimental Infektion of E.histol. in Rats
Tokyo Keio.J.of Med. 3:121

PALMER,R.B. (1938): Changes in liver in amebic dysentery with special reference to origin of amebic abscess
Arch.Path. 25:327

PAYNE,A.M. (1945): Amoebic Dysentery in Eastern India
Lancet 1:206

PHILLIPS,B.P. (1953): The Effects of Various Treatment Procedures on the Metabolism of Trypanosoma cruzi and on its Ability to support Growth of E.histol.
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 2:47

PHILLIPS,B.P. (1957): The pathogenie mechanisms in amebiasis
Am.J.Proctol. 8:445

PHILLIPS,B.P.;BARTGIS,I.L. (1954): Effect of Growth in vitro with Selected Microbial Associates and of Encystation on the Virulence of E.histol. for Guinea Pigs
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 3:621

PHILLIPS,B.P.;WOLFE,P.A.;BARTGIS,I.L. (1958): Studies on the Ameba-Bacteria Relationship in Amebiasis II) Some Voncepts on the Etiology of the Disease
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 7:392

PHILLIPS, B.P.;WOLFE,P.A.;REES,C.W.;GORDOM,H.A.;WRIGHT,W.H.; REYNIERS,J.A. (1955): Studies on the amebabacteria relationshio in amebiasis. Comparative results on intracecal inoculations of germ-free, monocontaminated and conventional guinea pigs with E.histol. Amer.J.Trop.Med.Hyg. 4:675

PRUSS,J. (1960): Infektionen mit E.muris und E.histol. Kulturen in Laboratoriumsratten und die chemotherapeutische Beeinflussing in vivo
Ztschr.f.Tropenmed.u.Parasit. Stuttgart 11:306

QUINKE,H.;ROUSE,E. (1893): Über Amoeben-Enteritis
Klin.Wchnschr. 30:1089

RATCLIFFE,H.L. (1931): Comparative study of amebiasis in man, monkeys and cats with special reference to formation of early lesions
Am.J.Hyg. 14:337

RATCLIFFE,H.L. (1934): Pathology of intestinal amebiasis lesions in man and lower animals
Am.J.Hyg. 19:68

REES,C.W. (1929): Pathogenesis of intstinal amebiasis in kittens
Arch.Path. 7:1

REES, C.W.;TAYLOR,D.J.;REARDON,L.V. (1954): The Presence of E.histol. in the Liver of Guinea Pigs with Experimental Intestinal Amebiasis
J.Parasitology 40:390

REINERTSON,C.W.;THOMPSON,P.E. (1951): Experimental amoebic hepatitis in hamsters
Proc.Soc.exp.Biol.N.Y.76:518

ROGERS,L. (1903): Further work on amoebic dysentery in India, mode of formation of secondary amoebic abscess of liver, with note on serum tests for dysenteries
Brit.M.J. 1:1315

ROGERS,L. (1913): Dysenteries, their Differentiation and Treatment
London, Oxford

ROGOVA,L.J. (1956): Pathogenicity of Strains of Dysentery Amoeba recovered from healthy Carriers
Med.Parasit.a.Parasitic Dis. Moscow 25:330

ROOS,E. (1793): Zur Kenntnis der Amoeben-Enteritis
Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 33:389

ROY, N.K. (1961): Some Observations on Isolation and Maintenanc
of E.histol. in vivo and in vitro
Ann.Biochem.a.Exper.Med.Calcu
21:1

SANDERS,E.P. (1928): Changes in blood cells of kittens resultin
from infections with E.histol.
Am.J.Hyg. 8:963

SAPERO,J.J.;HAKANSON,E.G.;LOUTTIT,C.M. (1942): Occurence of two
significantly distinct races of E.histol.
Am.J.Trop.Med. 22:191

SAWADA,R.;HARA,K. (1954): Studies on Production of Amebic Liver
Abscess Gunma J.Med.Sci.Maebashi 3:16

SCALAS,L. (1921): Contributo allo studio della deviazione del
complemento nella dissenteria amebica
Riforma Med. 37:103

SCHAUDINN,F. (1902-03): Untersuchungen über die Fortpflanzung
einiger Rhizopoden Arb.a.d.K.Gsndhtsamte 19:547

SCHENSNOVICH,V.B. (1955): Pathogenicity of Strains of E.histol.
recovered from Healthy Carriers
Med.Parasit.a.Parasitic.Dis.M
24:317

SCHNEIDER,J.;MONTEZIN,G. (1948): Experimental and Spontaneous
Amoebiasis in the Rat Bull.Soc.Path.Exot. 41:521

SCHWARTZ,D.E.;RIEDER,J. (1961) Comparaison de la vitesse
d'elimination de la L-dehydro emetin et de l'emetin
naturelle chez l'animal Bull. Soc. Path. Exot. 54:38

SCHWARTZWELDER,J.C. (1939): Experimental studies on E.histol.
in dogs Am.J.Hyg. 29:89

SCHWARTZWELDER,J.C.;AVANT,W.H. (1952): Immunity to Amebic Infec
in Dogs Amer.J.Trop.Med.Hyg. 1:567

SELLARDS,A.W.;THEILER,M. (1924): Investigations concerning amoe
dysentery Am.J.Trop.Med. 4:309

SNYDER;MELENEY (1942) Anaerobiosis and cholesterol as growth
requirements of E.histol.
J.Parasit.Suppl. 11

SINGH,B.N. (1959): Effect of Cholesterol on the virulence of
E.histol. in rats J.of Sc.Indust.Research 18:16

SHARMA,R. (1959): Effect of Cholesterol on the Growth and Viru-
lence of E.histol. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.
53:278

SHAFFER,I.G.;SCHULER,R.W.;KEY,I.D. (1958): Studies on the Growth Requirements of Altered Bacterial Structures by E.histol. in the Shaffer-Frye Medium
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 7:302

SPECTOR,B.K. (1952): Comparative Study of cultural and immunological methods of diagnosing infections with E.histol.
J.Prev.Med. 6:17

SPECTOR,B.K. (1956): Significance of small variety of E.histol.
Am.J.Pub.Health 26:813

STEWART,G.T.;JONES,W.R. (1948): The Pathology of an Experimental Amoebic Infection in the Rat
Ann.Trop.Med.Hyg. 42:33

STEWART,G.T.;JONES,W.R.;ROGERS,M.A.T. (1948): Streptococcus faecalis in E.histol.Infections
(Correspondence) Nature 12:936

STECK,F. (1961): Amoebendysenterie bei Reptilien
Zent.f.Bakt.IAbt.Orig. 181:551

SVANDIZE,D.P.(1954): New Method for the Study of Experimental Amoebiasis
Med.Parasit.a.Parasitic.Dis. Moscow 2:138

TAYLOR,D.J.;GRENBERG,J. (1952): Experimental Chemotherapy of E.histol. Infections in the Guinea Pig
Am.J.Hyg. 1952 56:58

TAYLOR,D.J.;GRENBERG,J.;JOSEPHSON,E.S. (1952): The Effect of Two Different Diets on Experimental Amebiasis in Guinea Pigs and in the Rat
Amer,J.Trop.Med.a.Hyg. 1:559

THOMSON,M.D. (1926): Experimental amebiasis in rabbits
Univ.California Publ.Zool 29:9

THOMPSON,P.E.;REINERTSON,J.W.(1951): Chemotherapy of Amebic Hepatitis in Hamsters with Emetine, Chloroquine, Camoquine, Quinacrine and other Drugs
Amer.J.Trop.Med. 31:707

THOMPSON,P.E.;LILLIGREN,B.L. (1949): Chemotherapy of Experimental E.histol. Infections in Dogs
Amer.J.Trop.Med. 29:323

TOBIE,J.E. (1940): Pathogenicity of carrier strains of E.histol in experimental dogs
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 45:691

TSUCHIYA,H. (1939): Experimental amebiasis in rat with cysts of human carriers with special reference to probable mechanism involved
Amer.J.Trop.Med. 19:151

VILLAREJOS,V.M. (1961): Studies on the Pathogenicity of E.histol. and other Ameba Species (Thesis)
New Orleans LSU medical Schools,

VILLAREJOS,V.M.(1962): Cortison and Experimental Amebiasis
J.Parasitology 48

VINCENT,P.;NEAL,R.A. (1960): Duration of Invasivness of E.histol. maintained in vitro Parasitology 50:449

WAGENER,E.H.; THOMSON, J.D. (1924): Experimental amoebiasis in cat from acute and chronic human cases
Univ.California Publ.Zool. 26:267

WARE,F. (1916): Possibility of amoebic dysentery in dogs and its treatment with emetine
J.Comp.Path.Therap. 29:126

WATSON,J.M. (1945): Effect of urine on E.histol.
Ann.Trop.Med. 39:101

WENYON,C.M. (1912-13): Experimental amebic dysentery and liver abscess in cat London School Trop.Med. 2:27

WENYON,C.M.;O'CONNOR,F.W. (1917): Human intestinal protozoa in Near East Wellcome Bureau of Scientific Research London

WERNER,H. (1908): Studien über pathogene Amoeben
Arch.f.Schiffs-u.Tropen Hyg. 12:4

WESTPHAL,A. (1938): Die Pathogenese der Amoebenruhr bei Tier und Mensch bei H. Kretschmar

WESTPHAL,A.;MARSCHALL,F. (1941): Die Amoebenruhr bei Katzen auf bakterieller Grundlage
Virchows Arch.f.Anat.u.Physiol. 308 No. 1:22

WILLIAMS,G.A.A. (1959): Experimental hepatic amoebiasis and its application to chemotherapeutic studies
Brit.J.Pharmacol. 14:488

YANAI,T. (1951): On the Influences of Escherichia coli upon the Experimental Infection of E.histol.in Rats
Kiasato Arch. Exper.Med. 23:21

YANAI,T. (1954): On the Influence of Escherichia coli upon the Experimental Infection of E.histol.in Rats
II) Effect of the Administration of Antibiotics, Killed Bacterial Cells and their Metabolic Products
Keio J.of.Med. Tokyo 3:129

YANAI,T; OKAMOTO,J. (1952): Relationship between the Number of Escherichia coli in Stools and the Infectivity of Rats to E.histol. in the Experimental Infection of the Amoeba
Kiasato Arch.exper.Med. 25:67

YOSHIMURA,B. (1952,1953): Experimental Studies on Amoebic Liver Abscess
I) Experimental Amoebic Liver Abscess in Rats
II) Influences of Associated Bacteria and the Decrease of Host-Resistance upon the Production of the Abscess
Keio J.of.Med.Tokyo 1952 1:313
III) Effects of Associated Bacterial Flora originating from the same and different Host Species upon the Production of Experimental Amoebic Liver Abscess
Keio J.of.Med.Tokyo 2:109

ZWEIG,A.;SHAFFER,J.G. (1961): Studies on the Growth Requirements of E.Histol. VII) Studies on the Altered Bacterial Structures formed in Shaffer-Frye and Related Media with Fluorochrome Dye and Lysozyme
Amer.J.Trop.Med.Hyg. 10:704

L e b e n s l a u f

Am 12. April 1939 wurde ich, Axel-Eike Rüter, als 4. Kind des Facharztes Dr. Emil Rüter und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Balgé, in Breslau geboren.

In Eßlingen / Neckar, wo mein Vater sich niedergelassen hatte, besuchte ich ab 1945 Volks- und Oberschule und legte im März 1958 am dortigen Georgii-Gymnasium das Abitur ab.

Im Sommer-Semester 1958 begann ich mein Medizin-Studium an der Universität Tübingen, legte dort im April 1959 das Vorphysikum und im Oktober 1960 das Physikum ab und studierte anschließend 2 Semester an der Universität Wien. Im Winter-Semester 1961/62 kehrte ich nach Tübingen zurück und begann meine Dissertationsarbeit.

Im Herbst 1963 beendete ich mein Medizin-Studium mit dem Staatsexamen.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen